

ФАКТОРЫ ХИМИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ САНИТАРНО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО ПЛАНИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА ПРИ
ВЫБОРЕ ОПТИМАЛЬНЫХ УСЛОВИЙ ПАРОФАЗНОГО
ГАЗОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОРМАЛЬДЕГИДА В МОЧЕ

А.Н. Алексеенко, О.М. Журба

ФГБУН «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,

г. Ангарск

labchem99@gmail.com

Выбор оптимальных условий пробоподготовки в газохроматографическом анализе сложных матриц опирается на экспериментальные исследования, которые начинаются с выбора объекта исследований (жидкостная экстракция, дериватизация, парофазная экстракция, термодесорбция, твёрдофазная экстракция и т.д.). В классическом эксперименте изучают действие на объект исследования какого-либо одного фактора (например, температура), исключив влияние других (время процесса, природа, количество реагента), затем другого и т.д. (однофакторный эксперимент). Но действие первого (температура) на объект может измениться при другом – времени.

По этим причинам эффективность таких исследований невелика. Но их эффективность существенно возрастает при одновременном варьировании факторов, действующих на объект, но не при произвольном варьировании, а по заданному плану (многофакторный эксперимент). При этом исследователь статистическим путём получает теоретическое описание изучаемого объекта, т.е. модель – математическое уравнение, с помощью которого можно предсказать поведение объекта в тех или иных условиях, изменять его свойства (Смагунова А.Н. и др., 2015).

Цель настоящего исследования: применить математическое планирование при выборе оптимальных условий газовой экстракции формальдегида в виде производного ПФБГА из проб мочи.

Формальдегид в моче дериватизировали в о-пентафторбензилоксим и извлекали в паровую фазу путём нагрева пробы мочи с ПФБГА в запечатанном флаконе. Газохроматографический анализ паровоздушной фазы выполняли в режиме градиента температуры на капиллярной колонке НР-5 с пламенно-ионизационным детектором. Поиск оптимальных условий газовой экстракции формальдегида с помощью математического планирования проходил следующие этапы: выбор

подобласти факторного пространства, получение матрицы планирования, определение коэффициентов математической модели, статистическая обработка опытных данных, оценка адекватности математической модели, интерпретация модели, расчёт шага движения по градиенту, расчёт мысленных опытов. Самыми важными факторами газовой экстракции в парофазном анализе являются температура (фактор x_1) и время установления межфазового равновесия при нагревании (фактор x_2). Так как число варьируемых факторов составляет 2, то выбрана матрица планирования, состоящая из $N = 4$ опытов. За параметр оптимизации y взяли площадь пика аналита. Толкование процесса газовой экстракции дали, опираясь на математическую модель: $y = 23 + 4,4x_1 + 10,4x_2$.

Площадь пика аналита возрастает при увеличении температуры и времени нагрева, вследствие увеличения концентрации аналита в паровой фазе. Причём время нагревания вносит больший вклад в формирование аналитического сигнала, чем температура. Осуществили движение по градиенту с шагом $L=2$ для проведения 5 мысленных опытов, чтобы не выйти за область определения факторов. Рассчитали теоретические значения площади пика для каждого мысленного опыта. За оптимальные значения факторов приняли только те значения, при которых площадь пика максимальна.

Таким образом, применение математического планирования эксперимента позволило установить следующие оптимальные условия газовой экстракции: температура 60°C и время установления равновесия при нагревании флакона с анализируемым образцом 30 мин. А выбор оптимальных условий газовой экстракции производного формальдегида методом математического планирования позволил разработать методику определения формальдегида в моче методом газохроматографического анализа равновесного пара и применить её на реальные образцы.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МОДИФИЦИРУЮЩИХ ДОБАВОК В СТРОИТЕЛЬНЫЕ РАСТВОРЫ

Л.К. Густылева, О.В. Бунина, В.А. Копейкин, Е.И. Савельева, А.С. Радилев

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

gustyleva@mail.ru

В настоящее время в жилищном строительстве широко используются модифицирующие добавки в строительные растворы, которые позволяют менять

свойства бетонных смесей. Существует широкий ассортимент специализированных добавок для улучшения свойств бетонных растворов, изменения их пластичности и подвижности, кинетики нарастания прочности, ускорения отверждения, повышения коррозионной и морозостойкости и т.п. Именно с использованием добавок связывают появление аммиачных запахов в новых квартирах, что стало острой проблемой жилищного строительства. Объединение строителей Санкт-Петербурга приняло решение организовать разработку соответствующей системы контроля качества бетона. Для определения источника запаха аммиака были проведены исследования в различных институтах. В частности, на кафедре аналитической химии Санкт-Петербургского государственного университета была разработана методика, позволяющая определять содержание ионов аммония в бетоне. Тем не менее выявить однозначную причину появления запаха аммиака в квартирах не удалось.

Выделение аммиака в жилых помещениях является крайне опасным для здоровья находящихся в нем людей. При хронических отравлениях наблюдаются расстройство пищеварения, катар верхних дыхательных путей, ослабление слуха. Предельно допустимая концентрация аммиака в воздухе рабочей зоны составляет 20 мг/м³, причем запах аммиака начинает восприниматься человеком, только при его концентрации в воздухе, значительно превышающей предельно допустимую.

Для определения аммиака и летучих органических соединений, способных мигрировать в воздушную и водную среду из строительных растворов, нами разработана схема физико-химических исследований модифицирующих добавок и водно-цементных смесей, содержащих эти добавки.

Разработанная схема включает следующие процедуры:

- определение содержания общего азота и ионов аммония в модифицирующих добавках и в модельных водно-цементных смесях, содержащих эти добавки;
- идентификацию летучих органических соединений (ЛОС) в равновесной паровой фазе над модельными водно-цементными смесями с добавками и в отгонах из этих смесей.

Для идентификации ЛОС, которые могут выделяться при введении модифицирующих добавок в бетон, используется метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) в сочетании с концентрированием ЛОС из паровой фазы методом твердофазной микроэкстракции (ТФМЭ) на микроволокно с неподвижной фазой карбоксен/полидиметилсилоксан. Наряду с ЛОС, в экстрактах из модифицирующих добавок и отгонах из водно-цементных растворов с добавками

определяли среднелетучие органические соединения. В этом случае для подготовки проб к ГХ-МС анализу применяли жидкостную экстракцию. Интерпретацию полученных результатов проводили с учетом параметров токсичности органолептических характеристик идентифицированных соединений.

Разработанная процедура использована для исследования пластифицирующих и противоморозных добавок в строительные растворы. Проанализированы образцы из разных партий от различных производителей. Расчетным методом установлено, что суммарное содержание аммиака и ионов аммония в строительных растворах, превышающее 5 мг/кг цемента, может вызывать выделение аммиака в концентрациях выше ПДК, установленной для жилых помещений.

Также было проведено определение содержания ионов аммония и общего азота в образцах строительного цемента. В ряде случаев в пробах цемента содержание ионов аммония и общего азота превышает их содержание в компонентах цементной смеси: клинкере и минеральной добавке к нему, а также в составленной из них композиции. В процессе изучения технологического процесса производства цемента было установлено, что при помолу клинкера и его смешивании с минеральной добавкой используется интенсификатор помола. Исследование образца интенсификатора помола методом ГХ-МС позволило идентифицировать в нем ди- и триэтанолламины, присутствие которых, по-видимому, и послужило источником запаха аммиака в готовых помещениях.

Проведенные по разработанной схеме физико-химические исследования добавок в строительные растворы, показали, что некоторые добавки способны вызывать значительное увеличение содержания ионов аммония и общего азота в цементных смесях, что может приводить к появлению запаха аммиака в построенных помещениях.

ПОДХОДЫ К ПОЛУЧЕНИЮ ВЫСОКОЧИСТЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДОМ ПРЕПАРАТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

К.А. Ионов, О.М. Демидов, И.В. Егоров, Л.П. Букреева, Е.В. Филатов.

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

ФСТЭК России, г. Дубна

kirill.ionov@niipa.ru

В современном мире нас окружает большое количество химических веществ: лекарственных средств, пищевых добавок и др. Оценить количество химических

веществ, находящихся в обороте в стране возможно посредством анализа основных национальных регулирующих перечней существующих веществ: по национальному перечню Российской Федерации это 10,5 тысяч наименований [1], для США – более 80 тысяч [2].

В целях получения информации о качестве потребляемых нами химических веществ, их потенциальном воздействии на человека, учёта и обеспечения регулирования обращения химических веществ необходимо создание эталонной базы – базы стандартных образцов химических веществ и соединений для которой требуются стандартные образцы с высокой степенью чистоты.

В процессе синтеза химического вещества, его хранения и дальнейшей переработки образуются побочные продукты, больше или меньше влияющие на свойства пищевых добавок и лекарственных средств. С появлением высокоселективных сорбентов и современного оборудования задача выделения и очистки целевых соединений в настоящее время успешно решается при помощи препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), применяемой в качестве инструмента тонкой очистки стандартных образцов, а также флэш-хроматографии – для первичной очистки.

Создание препаративных комплексов флэш-хроматографов и ВЭЖХ с различными комбинациями детекторов позволяет значительно повысить информативность по качественному составу продукта за сравнительно небольшой промежуток времени. По нашему мнению, наиболее информативным является сочетание детекторов по светорассеянию (ELSD), спектрофотометрического (УФ) и масс-спектрометрического (MSD) (рис. 1).

Выбор такой комбинации детекторов основывается на возможности получить разностороннюю информацию о веществе в пробе: УФ-детектор регистрирует изменение поглощения в ультрафиолетовой части спектра, ELSD – позволяет детектировать большинство нелетучих соединений, MSD – даёт информацию об ионизированных молекулах.



Рисунок 1. Принципиальная схема системы препаративного выделения

В качестве примера, образец пробы, содержащий вещества «1» и «2», проанализированный с использованием указанного комплекса позволяет идентифицировать вещество «1» спектрофотометрическим детектором, а вещество «2» – детекторами ELSD и MSD (рис. 2). Это даёт возможность при однократном вводе пробы на основании данных, полученных от всех детекторов, принимать решение о сборе фракций с максимальной эффективностью.

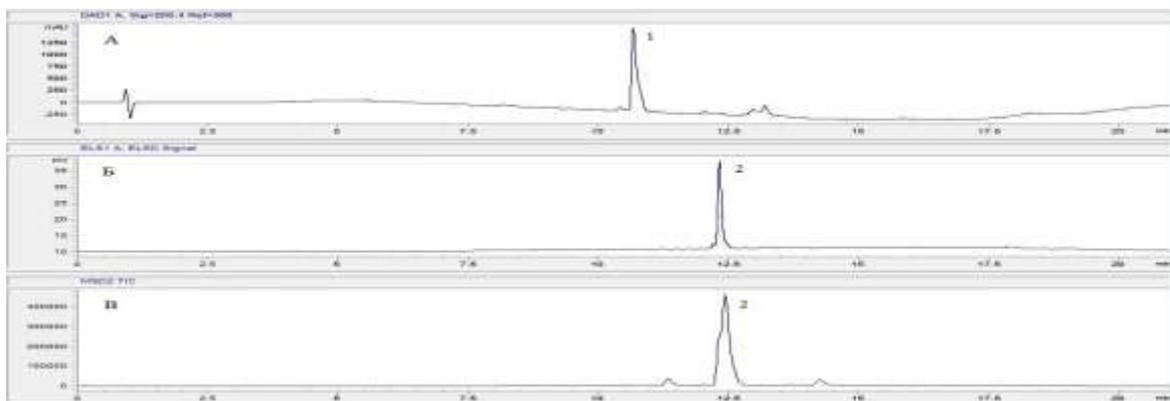


Рисунок 2. Хроматограмма пробы, содержащей вещества «1» и «2»: А – сигнал УФ-детектора, Б – сигнал детектора ELSD, В – сигнал MS-детектора.

Использование метода препаративной хроматографии в сочетании с указанными детекторами позволяет, наряду с традиционными методами выделения, значительно экономить временные и материальные ресурсы на получение стандартных образцов, высокочистых органических соединений.

Литература

1. АРИПС «Опасные вещества» [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rpohv.ru/arips>, <http://www.rpohv.ru/online>.
2. Toxic Substance Control Act Inventory (TSCA) [Электронный ресурс]. – URL: <http://catalog.data.gov/dataset/tsca-inventory>.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДДУКТОВ ГЛОБИНА С СЕРНИСТЫМ ИПРИТОМ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ТАНДЕМНОЙ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Н.Л. Корягина, М.Д. Шачнева, А.И. Уколов, Е.И. Савельева,

Н.С. Хлебникова, А.С. Радилов

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

koryagina@rihophe.ru

Недавние события в Сирии в очередной раз привлекли внимание мирового сообщества к проблеме распространения, контроля и уничтожения химического оружия (ХО).

Процедура установления факта применения ХО и идентификации примененного ХО прописана в руководящих документах ОЗХО и основана, главным образом, на результатах анализа образцов окружающей среды (ОС) и других проб небиологического происхождения (включая результаты экспресс-анализа с помощью сенсоров и портативных приборов), отобранных инспекторами, в лабораториях, аккредитованных ОЗХО на право осуществления соответствующего вида анализов (designated OPCW laboratory) [1]. Однако в случае, когда доступ к месту инцидента затруднен и определение ХО в объектах ОС не может быть осуществлено в короткие сроки, единственным доказательством применения ХО может стать анализ биопроб, отобранных у экспонированных людей и животных.

Низкомолекулярные продукты гидролиза отравляющих веществ (ОВ) могут быть обнаружены в биопробах пострадавших в период до 2-х недель после экспозиции, в то время как белковые аддукты с ОВ могут быть обнаружены в крови (плазме крови) в течение нескольких недель после экспозиции.

Сернистый иприт (СИ), попадая в организм, взаимодействует с *N*-концевым валином в глобине с образованием устойчивого во времени аддукта, который может быть определен методами хроматомасс-спектрометрии спустя достаточно большой промежуток времени (до 4-х месяцев) после отравления [2].

Целью настоящих исследований являлась разработка высокочувствительной и специфичной методики определения ретроспективного маркера СИ - *N*-[2-[(гидроксиэтил)тио]этил]-валина (НЕТЕ-Val) в образцах глобина методом газовой хроматографии (ГХ) - тандемной масс-спектрометрии. Валин, модифицированный СИ, может быть определен методом ГХ только в виде летучего производного.

Для отщепления *N*-концевого валина от глобина и его идентификации применяли фенилтиогидантоиновый метод Эдмана. Глобин, выделенный из образцов эритроцитарной массы, обрабатывали пентафторфенилизотиоцианатом (ПФИТЦ) в слабощелочной среде. Образующийся 1-(2-(2-гидроксиэтилтио)этил)-5-изопропил-3-(перфторфенил)-2-тиооксоимидазолидин-4-он (НЕТЕ-Val-P) извлекали в толуол. Далее, на второй стадии проводили дериватизацию НЕТЕ-Val-P по гидроксильной группе гептафтормасляным ангидридом (ГФМА) и полученное производное 2-(2-(5-изопропил-4-оксо-3-(перфторфенил)-2-тиооксоимидазолидин-1-ил)этилтио)этил перфторбутаноат (НЕТЕ-Val-P-P) анализировали методом ГХ-МС/МС-ОХИ.

Методика была апробирована на образцах цельной крови крыс *in vitro*, экспонированной СИ в диапазоне концентраций от 10 до 100 нг/мл; рассчитанное

уравнение линейной регрессии $S = 451,56 \times c$, коэффициент корреляции $R^2=0,9696$ ($n=3$). Предел обнаружения составил 10 нг/мл (по внесенному СИ in vitro).

В качестве критерия надежной идентификации рассматривали детектирование хроматографического сигнала с соотношением сигнал : шум не менее 3:1 при времени удерживания, совпадающим в пределах $\pm 0,1$ мин со временем удерживания, установленным для аналитического стандарта определяемого соединения и совпадение соотношения интенсивностей характеристичных переходов в масс-спектре определяемого соединения и образца сравнения.

В качестве образца сравнения использовали синтезированный аналитический стандарт состава НЕТЕ-Val после дериватизации реагентами ПФИТЦ и ГФМА.

На стадии разработки методики были изучены масс-спектральные характеристики производных НЕТЕ-Val и экспериментально определены индексы удерживания.

Таблица – Масс-спектральные характеристики производных НЕТЕ-Val

Производное	Масс-спектр		
	ЭИ ¹ [70 эВ, $m/z \geq 40$, $I_{отн} \geq 2\%$]	ОХИ ³ [$m/z \geq 100$, $I_{отн} \geq 2\%$]	ММР ⁴ -ОХИ
НЕТЕ-Val-P	351 (42) ² , 383 (100), 410 (15), 428 (25) RI=2512	323 (41), 364 (27), 383 (100)	383 → 323 383 → 363
НЕТЕ-Val-P-P	241 (22), 351 (23), 383 (100), 605 (1), 624 (9) RI=2455	347 (13), 407 (40), 544 (11), 564 (100), 585 (4), 624 (5)	564 → 544 407 → 320

Примечание. Синтез аналитического стандарта НЕТЕ-Val проведен В.В. Абзианидзе, подтверждение структуры и чистоты – Г.В. Каракашевым, В.И. Шмураком и Л.К. Густылевой.

¹- электронная ионизация.
²- в скобках представлена относительная интенсивность сигнала (в процентах от максимального пика).

³- щтрицательная химическая ионизация.

⁴- ММР – режим мониторинга множественных реакций.

В доступных литературных источниках процедур определения НЕТЕ-Val методом газовой хроматографии-тандемной масс-спектрометрии не обнаружено и в библиотеках масс-спектров NIST 14, OCAD 2016 индексов удерживания летучих производных НЕТЕ-Val также не найдено, таким образом, полученные результаты обладают научной новизной.

Литература

1. C-I/DEC.60: Proficiency testing leading to certification of designated laboratories (Квалификационное тестирование для сертификации назначенных лабораторий), ОЗХО. – 1997.
2. Nie Z., Zhang Y., Dong Y. et al. Determination of the N-terminal valine adduct in rabbit hemoglobin after skin exposure to sulfur mustard // Sci. Sin. Vit. – 2011. – V. 41. – P. 965–970.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АДДУКТОВ СЕРНИСТОГО ИПРИТА С ДНК В МОЧЕ КРЫС
МЕТОДОМ ТАНДЕМНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОМАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

О.И. Орлова, Г.В. Каракашев, Е.И. Савельева

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

gpech@fmbamail.ru

Концепция биомониторинга воздействия канцерогенов на организм путем определения продуктов их взаимодействия (аддуктов) с нуклеиновыми кислотами и белками предложена уже более 20 лет назад. Изучены три вида макромолекул, образующих аддукты с канцерогенами: ДНК, гемоглобин и альбумин.

Преимущество ДНК как объекта исследований заключается в том, что она является целевой мишенью для большинства канцерогенов, и степень и путь образования аддуктов находится в некотором соотношении с последующими стадиями процесса мутации и канцерогенеза. Аддукты с ДНК представляют собой важную категорию биомаркеров воздействия потенциальных канцерогенных и генотоксичных соединений. Изучение строения и количественного содержания аддуктов важно не только для целей биомониторинга, но также вносит существенный вклад в получение фундаментальных знаний о механизме токсического действия химических соединений.

Сернистый иприт (СИ) является наиболее изученным боевым отравляющим веществом кожно-нарывного действия, исследования механизмов которого, однако, не потеряло своей актуальности и в настоящее время. Известно, что СИ способен образовывать аддукты с ДНК, чем объясняется его генотоксическое и канцерогенное действие. Поражения могут приводить к нарушению кодирования, изменению экспрессии генов, мутациям, онкологическим процессам.

Идентификация и количественное определение аддуктов СИ с ДНК имеют важное значение для установления связи между образованием аддуктов и биологическими эффектами (мутациями, разрывами двухцепочечной ДНК и т.д.), а также оценки генетических повреждений. В настоящее время в качестве биомаркеров

воздействия СИ обычно рассматривают 4 типа аддуктов: N7-(2-гидроксиэтилтиоэтил)-2'-гуанин (N7-НЕТЕГ), бис(2-этил-N7-гуанин)тиозфир (Bis-G), образующийся в результате реакции по каждому положению N7 двух остатков гуанина в двухцепочечной ДНК, N3 - (2-гидроксиэтилтиоэтил) - 2' -аденин (N3-НЕТЕА) и O6-(2-гидроксиэтилтиоэтил)-2'-гуанин (O6 - НЕТЕГ).

Общее требование к применяемым методам сводится к высокой чувствительности, поскольку содержание аддуктов в биопробах, особенно при хроническом воздействии, весьма незначительно. Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС) оптимально удовлетворяет всем требованиям идентификации анализов в пробах на уровне пикограммов.

Для разработки методики в качестве аналита был выбран аддукт N7-НЕТЕГ, поскольку, по литературным данным, его образуется наибольшее количество (около 60 %). В моче аддукты находятся уже в депуринизированном виде за счет внутренних процессов репарации ДНК организмом, поэтому стадии выделения ДНК и последующего ее гидролиза можно избежать. Для надежной регистрации малых доз разработана схема пробоподготовки, включающая очистку пробы и концентрирование аналита методом ТФЭ на патронах Oasis HLB с последующим упариванием досуха и перерастворением в 100 мкл 10% смеси ацетонитрил/вода.

Далее осуществляли анализ методом ВЭЖХ-МС/МС. Установлены характеристичные материнский и дочерний ионы исследуемого соединения. N7-НЕТЕГ имеет четкий пик материнского иона с m/z 256,08627 и дочернего иона с m/z 105,03690. В сложной матрице крысиной мочи детектирование аналита производили в режиме регистрации дочерних ионов. После проведения серии испытаний, удалось достичь предела количественного обнаружения 1 нг/мл.

Дальнейшие эксперименты показали, что на площадь пика N7-НЕТЕГ и присутствие в спектре материнского иона значительно влияют матричные эффекты, для учета которых подобран внутренний стандарт. Был поставлен токсикологический эксперимент с затравкой группы крыс СИ дозой 2 мг/кг. У крыс была отобрана моча через 3 ч, 24 ч, 48 ч, 3 сут, 7 сут, 14 сут, 21 сут и 24 сут. Все пробы мочи проанализированы согласно разработанной схеме. Построена кривая выведения метаболита СИ, согласно которой максимум выведения приходится на третьи сутки, а конечная зафиксированная точка – 7 сут.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОСТАТОЧНОЙ ВЛАЖНОСТИ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ГИБРИДНЫМ МЕТОДОМ

ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ТГА-ИК

Е.В. Филатов, О.М. Демидов, И.В. Егоров, К.А. Ионов

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики» ФСТЭК России,

г. Дубна

evgeniy.filatov@niipa.ru

В процессе синтеза новых органических соединений важным критерием оценки качества полученного вещества является отсутствие воды. Наличие даже небольшого количества воды может существенно исказить оцениваемые характеристики соединения. Экспресс-методом определения остаточной влажности пробы с высокой эффективностью и точностью является метод термогравиметрического анализа (ТГА), где содержание воды определяется по потере массы навески вещества при воздействии на него определенной температуры. Недостатком данного метода является то, что испарение небольшого количества воды, в зависимости от степени адсорбции с веществом, проходит в разных температурных интервалах, и четкой ступени убыли массы навески при достижении температуры кипения воды чаще всего не наблюдается. Также в моменты испарения воды могут происходить другие конкурирующие процессы: частичное разложение вещества либо его солевой формы и др. Так, например, при термическом воздействии на оксалатные формы органических соединений происходит испарение образующейся щавелевой кислоты и ее разложение с выделением углекислого газа. Данные процессы начинаются уже при температуре 120-130 °С и могут накладываться на процесс испарения воды. В связи с чем, не всегда возможно точно определить, что наблюдаемая потеря массы вещества соответствует испарению воды, а не обусловлена, например, испарением другого компонента либо частичным разложением вещества или примеси.

Предлагается использование совмещенного термогравиметрического анализа с ИК-Фурье спектроскопией (ТГА-ИК) (схема проведения анализа представлена на рис.1), где идентификацию соединений переходящих в паровую фазу проводят по анализу ИК спектра.



Рисунок 1 – Схема проведения ТГА-ИК анализа

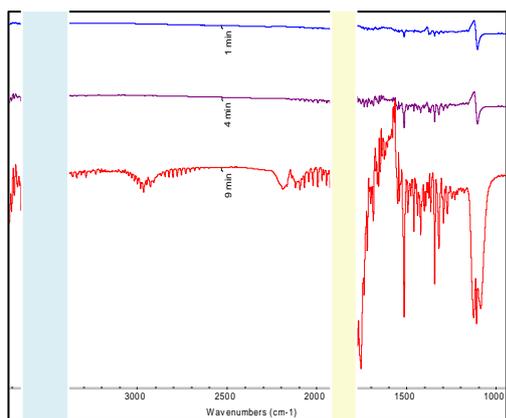


Рис. 2. ИК-спектры паровой фазы, снятые в заданные моменты времени

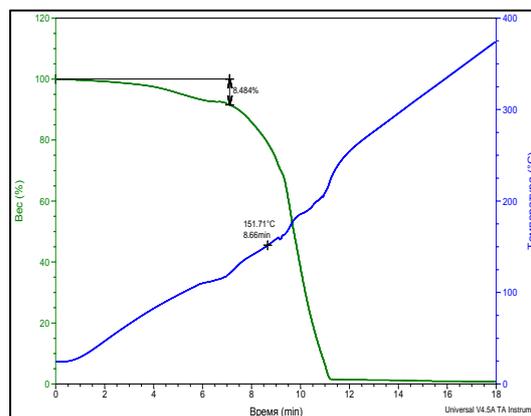


Рис. 3. Графики изменения температуры нагрева образца и массы навески от времени

При достижении определенной температуры вода из образца пробы, помещенного в измерительную ячейку термоанализатора, начинает испаряться и поступает по газовой линии в кювету ИК-спектрометра. Спектры снимаются непрерывно в течение всего эксперимента и синхронизируются по времени с графиком изменения массы навески вещества. В качестве примера можно рассмотреть образец оксалата анилина, содержащий $\approx 9\%$ по массе дистиллированной воды.

На рисунке 2 представлены ИК спектры паровой фазы, снятые в заданные моменты времени, образующейся при нагревании пробы исследуемого вещества в ячейке термоанализатора. По представленным ИК-спектрам заметно увеличение интенсивности полос поглощения в области $3650\text{--}3450\text{ см}^{-1}$ соответствующих валентным колебаниям --OH группы паров воды в кювете (выделены серым цветом). Максимум интенсивности приходится на 8-9 минуты снятия спектра. Где, в этот же момент появляются полосы поглощения с пиками на 1790 и 1750 см^{-1} (выделены светло-серым цветом), соответствующие валентным колебаниям карбонильной группы C=O , и свидетельствующие о появлении паров щавелевой кислоты в кювете ИК-спектрометра (характеристичные полосы поглощения не накладываются друг на друга и не мешают идентификации соединений). По графику изменения температуры нагрева образца в печи термоанализатора от времени (подъем кривой, рис. 3) можно определить, что это происходит при $T \sim 150\text{ }^\circ\text{C}$, что с учетом инертности газовой магистрали соответствует процессу максимального испарения воды и одновременного испарения щавелевой кислоты.

В интервале интенсивного испарения воды от 50 до $110\text{ }^\circ\text{C}$ на графике изменения массы навески вещества от времени (спуск кривой, рис. 3) наблюдается

ступенька уменьшения массы навески на $m \sim 8,5 \%$, что, с учетом погрешности измерения, соответствует внесенному количеству воды в пробу.

Таким образом, применение гибридного метода ТГА-ИК позволяет по анализу ИК спектров идентифицировать, либо предположить состав паровой фазы исследуемого образца при его нагревании, а по данным ТГА определить содержание компонентов и на основании этого сделать вывод об остаточной влажности образца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ТЕСТ-ОБЪЕКТОВ

Е.Ю. Андреева, А.Ю. Микшта, Д.В. Горбунов, Л.П. Эрдниев, Я.А. Степанов
ФГБУ «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт»

Министерства обороны РФ

lenochka1551@yandex.ru

В настоящее время при проведении первичного токсикологического скрининга веществ актуальным является возможность применения в качестве тест-объектов одноклеточных микроорганизмов. Только в РФ разработано около 40 биотестов с использованием бактерий активного ила, грибов и актиномицетов, водорослей, простейших и беспозвоночных [1,2].

Широкое применение биотестирования с использованием таких экспериментальных моделей подтверждается высокой чувствительностью, надежностью, универсальностью и малой себестоимостью данных методов. Наибольшее распространение и использование в качестве одноклеточных тест-объектов получила культура инфузорий *Paramecium caudatum*, поскольку у данных микроорганизмов наблюдается однонаправленное с лабораторными животными развитие реакции на токсическое воздействие.

Цель работы: определить острую токсичность органических растворителей с использованием инфузорий *Paramecium caudatum* в качестве тест-объекта.

Задачи:

- выбрать оптимальные растворители для проведения экспериментов с использованием микроорганизмов;
- провести экспериментальную оценку токсикометрических показателей растворителей для инфузорий;
- провести сравнительную оценку изменения показателей токсичности в ряду органических растворителей для инфузорий и белых мышей.

В некоторых случаях исследуемое вещество представляется в твердом агрегатном состоянии, и тогда особое внимание исследователя уделяется выбору растворителя с оптимальными токсикометрическими показателями. В ходе работы были оценены наиболее распространенные в токсикологической практике органические растворители: ацетон, этиловый спирт, диметилсульфоксид (ДМСО),

диметилформамид (ДМФА). На их основе были созданы водные растворы различных концентраций.

В опытах в качестве тест-объекта была использована 10-суточная культура сенного настоя, содержащая инфузории *Paramecium caudatum*. Оценку влияния растворителей на тест-объекты проводили в микроаквариумах, в качестве которых использовали иммунологические планшеты с объемом ячейки 0,3 мл. Контроль за выживаемостью тест-объектов осуществляли при помощи цифрового микроскопа «Микрон-400». В ячейки иммунологического планшета в пяти повторностях помещали питательную среду с тест-объектами в объеме 0,15 мл и при помощи микроскопа визуально определяли наличие и активность инфузорий. После чего в ячейки добавляли рабочие растворы исследуемых веществ в различных концентрациях в объеме 0,15 мл. Визуальное наблюдение за тест-объектами осуществляли в течение 1 суток. Основным токсикометрическим параметром, определяемым в ходе проведения исследований – являлся показатель смертности тест-объекта при воздействии растворителя в заданной концентрации (LC_{50} , $мг \cdot л^{-1}$).

В качестве контроля использовали культуральную среду с инфузориями. По окончании срока наблюдения регистрировали токсикометрические показатели исследуемых растворов органических растворителей. В процессе исследований проводилась попытка составления сравнение токсикометрических показателей исследуемых растворителей для двух биологических видов. Результаты проведенных исследований представлены в таблице.

Таблица – Сравнительная характеристика показателей токсичности органических растворителей для белых мышей и инфузорий *Paramecium caudatum*

Органический растворитель	LD_{50} для белых мышей, в/ж, $мг \cdot кг^{-1}$	LC_{50} , для инфузорий, $мг \cdot л^{-1}$
ДМСО	21,18	43,7
Ацетон	9,3	7,49
Спирт этиловый	8,7	6,4
ДМФА	6,8	4,36

Из данных, представленных в таблице видно, что токсичность органических растворителей для инфузорий и для белых мышей имеет однонаправленно увеличение в ряду: ДМСО→ацетон→спирт этиловый→ДМФА. Полученные результаты свидетельствуют об общей направленности изменения токсикометрических

показателей органических растворителей для двух видов биологических объектов: белая мышь и инфузории *Paramecium caudatum*. Таким образом, процесс подбора оптимального растворителя для проведения исследований на инфузориях может быть упрощен за счет имеющихся баз данных по показателям токсичности растворителей для экспериментальных животных.

Литература

1. Виноходов Д.О. Научные основы биотестирования с использованием инфузорий: автореф. дисс. ... док. биол. наук. – 2007. – 45 с.
2. Красовский Г.Н., Рахманин Ю.А., Егоров Н.А. Экстраполяция токсикологических данных с животных на человека. – М.: Медицина, 2009. – 208 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ПРОФОТБОРЕ ЛИЦ ДЛЯ РАБОТ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ИПРИТА

А.Е. Антушевич¹, Т.В. Харитонова,¹ Л.Г. Аржавкина,¹ В.П. Козяков², Е.Б. Жаковко³

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

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

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

В настоящей работе исследовали последствия воздействия иприта в субтоксической дозе на генетический аппарат сперматогоний. Интерес к этой стадии вызван тем, что мутации, возникающие в результате воздействия химических агентов на исследуемые клетки, могут сохраняться весь репродуктивный период особи и приводить к возникновению генетических нарушений у потомства.

В качестве критерия мутагенной эффективности иприта был использован тест оценки реципрокных транслокаций (РТ) в половых клетках (сперматогониях) экспериментальных животных. Анализ сперматоцитов проводили на стадии диакинеза-метафазы I мейотического деления.

В результате проведенных исследований было выявлено, что частота возникновения РТ у животных контрольной группы, затравленных ипритом, возрастает по сравнению с интактными животными более, чем в 6 раз (с 0,74% до 4,81%). Это свидетельствует о высокой мутагенной активности иприта в отношении половых клеток млекопитающих при воздействии в дозах, не вызывающих клинические

проявления интоксикации. Подтверждением тому могут служить данные о существенном росте цитогенетических нарушений при повторном воздействии алкилирующего токсиканта – иприта даже в субтоксической дозе.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований подтверждают значимость роста (более чем в 2 раза по сравнению с нормой) уровня спонтанных хромосомных aberrаций в прогнозировании цитогенетических нарушений при повторном воздействии на организм алкилирующих боевых отравляющих веществ (БОВ) в субтоксических дозах. Такого рода данные свидетельствуют о необходимости оценки уровня спонтанных хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови у лиц, контактирующих с высокотоксичными алкилирующими веществами.

ОЦЕНКА СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА С ПРИМЕНЕНИЕМ ШКАЛЫ RACINE

Войцехович К.О., Мелехова А.С., Бельская А.В., Михайлова М.В., Лисицкий Д.С.,

Бондаренко А.А., Поликарпов Н.С., Александрова Д.А.

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

carvoice@mail.ru

К развитию судорожных пароксизмов может привести отравление лекарственными препаратами, растительными и животными ядами, а также пестицидами. Механизмы развития судорожного синдрома различаются и связаны с дисбалансом между основными возбуждающими и угнетающими нейромедиаторными системами головного мозга. В этой связи актуальной темой исследований является поиск методов по оценке выраженности судорожного синдрома.

Целью исследования являлась оценка интенсивности судорожного синдрома по шкале, предложенной Racine и соавторами (1972). Шкала подразделяет судорожный синдром на 5 уровней интенсивности. Уровню 0 соответствует отсутствие поведенческих изменений, уровень 1 предполагает снижение общей активности. Наличие кивательных движений головой или жевательных движений позволяет отнести подобную активность к судорогам 2 уровня. К третьему уровню относят унилатеральный или билатеральный клонус передних лап без роющих движений. У животных с клонусом обеих передних конечностей с роющимися движениями отмечают судорожный синдром 4 уровня. Вытягивание и лежачее положение у животных соотносят с 5 уровнем судорожного синдрома. Дополнительно нами был выделен 6 уровень, отражающий максимальную степень проявления судорожного

синдрома – продолжительные высокоинтенсивные тонические судороги и наличие экстензий.

Вещества судорожного действия вводились белым беспородным крысам однократно, в установленных предварительно минимальных судорожных дозах (дозах, способных индуцировать судорожный синдром с минимальным процентом смертности). В качестве судорожных агентов были использованы вещества, по механизму действия аналогичные ксенобиотикам, по статистике наиболее часто являющимся причиной острых отравлений: производное гидразина тиосемикарбазид и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы из группы карбаматов фенилкарбамат. Животные, получившие судорожные дозы конвульсантов и без развития судорожного синдрома, исключались из эксперимента. У 65% животных, получавших тиосемикарбазид в дозе 6 мг/кг, наблюдались судороги максимальной степени выраженности. Латентный период возникновения судорожного синдрома составил в среднем 83 минуты. Наиболее тяжелые проявления судорожного синдрома, выражающиеся в сильных изменениях поведенческой активности (уровни 4-6) наблюдались суммарно у 85,5% животных. Постепенное нарастание симптомов наблюдалось у всех животных: кивательные движения головой наблюдались в среднем через 92 минуты после введения токсиканта, клонус передних лап без роющих движений – через 107 минут, роющие движения – через 128 минут, а лежачее положение – через 129 минут. Интенсивные тонические судороги без экстензий, сопровождавшиеся активными перемещениями по клетке, наблюдались в среднем через 150 минут после введения тиосемикарбазида. Следует отметить, что повторные судороги на фоне снижения двигательной активности проявлялись у крыс на протяжении 8 часов после введения препарата. Продолжительность токсических эффектов после введения данного конвульсанта напрямую опосредована механизмом его действия, связанным с блокадой синтеза гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге.

Максимальная степень развития судорожного синдрома у большинства животных, получавших фенилкарбамат в дозе 1 мг/кг, ограничивалась 5 уровнем по шкале Racine (64,7%). Тяжелые клонические или тонические судороги наблюдались только у 25,5% крыс. При этом максимальное количество животных погибало именно на 5 уровне развития судорожного синдрома (9 из 13 животных). На 4, 5 и 6 уровнях развития судорожного синдрома также наблюдался тремор. По всей вероятности, эти результаты объясняются тем, что в механизме действия антихолинэстеразных

соединений судорожный эффект является одним из проявлений токсического действия на центральную и периферическую нервную систему.

Таким образом, особенности развития судорожного синдрома, время и интенсивность наступления судорог напрямую связаны с механизмами действия ксенобиотиков, индуцирующих судорожный синдром. Нами было показано, что при исследовании трех различных по механизму действия конвульсантов у животных различались как время наступления судорог, так и интенсивность их развития. Таким образом, оценка степени выраженности судорожного синдрома может быть использована для возможного выявления причины отравления и подбора подходящих средств терапии.

ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК
ИДЕНТИФИКАЦИЕЙ ЛОКУСА H2AX В СПЕРМАТОГЕННЫХ КЛЕТКАХ
СЕМЕННИКОВ МЫШИ

Ю.В. Голубенцева, В.Б. Попов

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

gpech@fmbamail.ru

Нормальное течение базовых клеточных процессов репликации и транскрипции обеспечивается, прежде всего, целостностью хромосомной ДНК, что обеспечивает необходимые преобразования хромосом в течение митоза и мейоза половых клеток. Даже единичные двунитевые разрывы ДНК (ДР) могут явиться летальными повреждениями и толчком к онкогенному преобразованию клеток [4, 6]. Для поддержания целостности ДНК клетка после индукции ДР начинается быстрое фосфорилирование гистона H2AX на серине 139, что является сигналом повреждения, локализации повреждения и мобилизацией клеточных ресурсов для репарации. Появление ds-разрыва включает фосфорилирование гистона H2AX и продукцию модифицированного белка гамма-H2AX в непосредственной близости от сайта разрыва и распространяется вдоль по хромосоме. Гамма-H2AX – фосфорилированный вариант гистона H2A-H2AX – по серинам 136 и 139. Предполагается, что в процессе репарации функция H2AX состоит в рекрутировании и сохранении белков, необходимых для восстановления непрерывности нити [9]. В итоге, ds-разрыв впоследствии определенными путями репарируется и метка-фосфорилирование удаляется. Таким образом, одним из ранних этапов ответа клетки на повреждения (например, воздействие химических мутагенов) является фосфорилирование гистона H2AX по

серину 139, которое происходит в мегабазных доменах хроматина с образованием дискретных фокусов (скоплений) γ H2AX вокруг двунитевых разрывов ДНК.

Выявление этих скоплений вокруг ДР ДНК возможно с помощью специфических антител. В связи с развитием индустрии флуоресцентно меченых антител широкое распространение получили методы, основанные на анализе изображений ядер клеток с флуоресцентными метками, закрепленными на антителах к различным белкам-маркерам ДР ДНК [8, 10]. Одними из наиболее распространенных маркеров ДР являются фосфорилированная форма гистона H2AX (γ -H2AX) для всех разрывов и белок Rad51, являющийся специфическим маркером тех ДР, репарация которых идет по пути гомологической рекомбинации. Скопления белков маркеров в области ДР называют фокусами соответствующих белков [3, 5, 7]. Формирующиеся половые клетки, женские и мужские, наиболее уязвимы к действию факторов окружающей среды.

В литературе имеются данные о тяжелых последствиях воздействия различными лекарственными и химическими веществами, ионизирующего излучения на клетки семенников мыши. Установлено, что лекарственные препараты, в первую очередь противоопухолевые, вызывают разрывы мейотических хромосом животных и нарушение процесса десинапсиса хромосом [1, 2], могут вызывать стойкие и необратимые нарушения фертильности у мужчин. Так, Ацаева М.М. с коллегами показали повреждающее действие высокотоксичных препаратов (фурацилин, циклофосфан и цифран) на сперматоциты I порядка: было выявлено нарушение архитектоники ядер и сходный спектр хромосомных нарушений, тотальный некроз ядер сперматоцитов на стадии лептотены-зиготены, сопровождающийся множественной фрагментацией хромосом. Самцы, получавшие циклофосфан, оказались бесплодны [1]. В нашей работе клетки, полученные из суспензий семенников, подвергавшихся действию 3,4-бензо(а)пирена (25 мг/кг), разбрасывали на предметные стекла, высушивали 2 часа при комнатной температуре. Высушенные препараты фиксировали 2%-ным раствором формальдегида в PBS в течение 10 мин и инкубировали в охлажденном 70%-ном этаноле на -4°C всю ночь. Фиксированные клетки отмывали в PBS, обрабатывали 0.5 %-ным Triton X-100 в PBS в течение 15 мин и ополаскивали в PBS. Далее для блокирования неспецифического связывания антител препараты инкубировали в 5 %-ном растворе BSA (Sigma, США) в PBS в течение 10 мин при комнатной температуре. Антитела растворяли в 1 %-ном растворе BSA. Инкубацию с первичными антителами проводили при 37°C , между инкубациями стекла

отмывали в течение 15 мин в PBS. Клетки инкубировали с первичными мышинными моноклональными антителами против γ H2AX (Millipore, США, 1:100) в течение 1 ч. Далее инкубировали со вторыми поликлональными антителами (козы против мыши, конъюгированные с Alexa Fluor-488 —Molecular Probes, США, 1:500) в течение 1 ч. Промывали препараты раствором PBS в течение 15 минут. Далее препарат монтировали под покровное стекло с 10 мкл монтирующей жидкости Vectoshild, содержащим контрастирующий ДНК-связывающий краситель DAPI для выявления клеточных ядер. Препараты анализировали на флуоресцентном микроскопе Olympus BX61 с использованием фильтров DAPI и Green и программного обеспечения CytoVysion при общем увеличении $\times 100$ – $\times 400$. На каждом препарате анализировали 100 клеток. В мейозе наиболее чувствительными клетками к действию ксенобиотиков и индукции ДР являются сперматоциты на стадии лептотены до синапсиса гомологичных хромосом. На стадии пахитены окраска ограничивается половым пузырьком, содержащим X и Y хромосомы. Это видно у сперматоцита (рисунок). После воздействия Б(а)П частота ДР в сперматогенных клетках мыши достигает 25%.



Рисунок 1 – Иммунофлуоресцентная микроскопия: двойные разрывы в ядрах сперматогенных клеток семенников после воздействия Б(а)П, ув.20, ядра окрашены DAPI –серый цвет, γ H2AX – белый цвет.

Иммуноцитохимический анализ двунитевых разрывов ДНК путем идентификации локуса γ H2AX в половых клетках мыши, представляется нам эффективным инструментом выявления тяжелых повреждений в процессе созревания гамет.

Литература

1. Ацаева М.М, Коломиев О.Л. Иммунофлуоресцентный анализ нарушений в структуре синаптонемных комплексов, вызванных ксенобиотиками в сперматоцитах мыши // Сборник научных трудов «Факторы экспериментальной эволюции организмов». Логос.К. – 2013. – С. 284–286.

2. Сухачева Т.В., Богуш Т.А., Коломиец О.Л. Повреждающее действие таксола на сперматогенез мыши. // Бюл. экпер. биол. и мед. – 2001. – Т. 123, № 11. – С. 554–560.
3. Bachler. S. Detection of γ -H2AX foci in animal tissue // Report. – 2012. – P. 22
4. Brandsma I. and Gent van D. C Pathway choice in DNA double strand break repair: observations of a balancing act // Genome Integrity. – 2012. – V. 3, N 9 — doi:10.1186/2041-9414-3-9.
5. Hamer G., Roepers-Gajadien H.L., Duyn-Goedhart A. et al. DNA Double-Strand Breaks and γ -H2AX Signaling in the Testis // Biol. Of Reproduction. – 2003. – V. 68. – P. 628–634.
6. Hoeijmakers, J.H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer // Nature. – 2001. – V. 411. – P. 366–374.
7. Kakarougkas A., Jeggo P.A. DNA DSB repair pathway choice: an orchestrated handover mechanism// Br. J. Radiol. – 2014. – V. 87, N1035. – P. 20130685. doi: 10.1259/bjr.20130685.
8. Kuo L. J. and Yang L.X. γ -H2AX – A Novel Biomarker for DNA Double-strand Breaks // In vivo. – 2008. – V. 22. – P. 305–310.
9. Morrison A.J. and Shen X. DNA repair in the context of chromatin // Cell. Cycle. – 2005. V. 4(4). – P. 568–71.
10. Tamminga I. Koturbash M., Baker K. et al. Paternal cranial irradiation induces distant bystander DNA damage in the germline and leads to epigenetic alterations in the offspring // Cell. Cycle. – 2008. – V. 7, N 9. – P. 1238–1245.

ЭКСПЕРТНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ ПОЖАРОТУШАЩИХ СРЕДСТВ
НА ОСНОВЕ ПЕРФТОРЭТИЛИЗОПРОПИЛКЕТОНА

С.А. Дулов, А.В. Земляной, И.Е. Шкаева, С.А. Солнцева, А.И. Николаев,
В.А. Кондрашов, Н.М. Меньшиков, Г.А. Протасова
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

В настоящее время в системах газового пожаротушения используются средства на основе перфторэтилизопропилкетона (ПФЭИК). Наиболее известное из зарубежных – ЗМ™ Novac™ 1230. В России в качестве альтернативы зарубежным аналогам, а также ряду хладонов, применявшихся в пожаротушении, разработаны хладон ПФК-49 и хладон ПФК-49М.

Перфторэтилизопропилкетон (№ CAS 75613-8, химическая формула – $C_6F_{12}O$) представляет собой жидкость без цвета и запаха, имеет низкую растворимость в воде и высокую летучесть [1]. Токсичность и опасность ПФЭИК мало изучены, гигиенические нормативы в России не установлены.

Проведена экспериментальная оценка токсичности и опасности 4 образцов пожаротушащих средств на основе ПФЭИК: 2 отечественных (хладона ПФК-49 и хладона ПФК-49М) и 2 эталонов сравнения на основе ПФЭИК [2].

Хладон ПФК-49, в соответствии с ТУ 2400-115-04806898-2011, должен содержать 96,0 - 99,0 % основного вещества – ПФЭИК.

Проведенными исследованиями установлены параметры острой токсичности хладона ПФК-49 при ингаляционном и внутрижелудочном введении: CL_{50} для мышей – 102 мг/л, DL_{50} – 45,0 г/кг; для крыс – соответственно 68 мг/л и 34,0 г/кг (4 класс опасности по параметрам острой токсичности). Однако следует отметить, что один из значимых показателей опасности – $KВЮ_{ас}$ ($C_{нас.}/CL_{50}$), равный 45,6, свидетельствует о высокой опасности вещества (2 класс опасности, согласно ГОСТ 12.1.007.–76 [4]).

Клиническая картина острого отравления характеризовалась гипо- и адинамией подопытных животных, проявлениями гипоксии, снижением частоты дыхания. Гибель подопытных животных наступала в течение 3 суток после воздействия. При вскрытии отмечено острое венозное полнокровие внутренних органов, отек легких.

Хладон ПФК-49 не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, не обладает кожно-резорбтивным эффектом, кумулятивные свойства умеренно выражены. Порог однократного ингаляционного действия данного образца хладона установлен на уровне 5,36 мг/л по изменению интегральных и биохимических показателей (отмечены изменение двигательной активности, снижение частоты дыхания и сердечных сокращений, активности аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы, тенденция к снижению холестерина и билирубина в сыворотке крови).

Изучение зарубежных образцов огнетушащих средств на основе ПФЭИК, используемых в качестве эталонов (производство США и Китай), показало, что эти соединения при 2-часовой экспозиции в концентрациях до 1360 мг/л летального эффекта и клинических проявлений интоксикации не вызвали. Следовательно, хладон ПФК-49 значительно токсичнее и опаснее образцов сравнения.

Сделано предположение о том, что проявление токсического действия образца хладона ПФК-49 обусловлено наличием примесей. Химико-аналитическими

исследованиями обнаружено содержание основного вещества (ПФЭИК) – 84,23 %, примесей – 15,77 % (предположительно, фторированные компоненты, имеющие в составе С-Н и ненасыщенные связи).

Экспериментальные данные послужили основанием для усовершенствования технологического процесса получения хладона ПФК-49 с целью его очистки от токсичных примесей, в результате чего получен образец хладона ПФК-49М (согласно паспорту № 7, содержит 99,9 % перфторэтилизопропилкетона).

Для данного образца хладона ПФК-49М установлены следующие параметры острой токсичности: CL_{50} для мышей составила 4400,7 мг/л, для крыс – 3535 мг/л, внутрижелудочное введение вещества в дозе 45 г/кг летального эффекта или признаков интоксикации не вызывало. Показатель КВНО_{ас} равен 1,1 (согласно ГОСТ 12.1.007-76, 4 класс опасности). Клиническая картина острого ингаляционного отравления характеризовалась проявлениями гипоксии, гипо- и адинамией, расстройством дыхания. Хладон ПФК-49М не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, не обладает кожно-резорбтивным эффектом. Порог однократного ингаляционного действия данного образца хладона установлен на уровне 518 мг/л по изменению функционального состояния нервной и дыхательной систем.

Проведенными экспериментальными исследованиями показано также, что хладон ПФК-49М по токсическим свойствам близок к эталонам сравнения.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что первоначальный образец хладона ПФК-49 не соответствует ТУ, после очистки от примесей получено малотоксичное и малоопасное пожаротушающее средство на основе ПФЭИК – хладон ПФК-49М (4 класс опасности) [3-4].

Однако в процессе его производства и применения важно учитывать, что при высоких температурах образуются токсичные продукты превращения ПФЭИК – монооксид, диоксид углерода и фтороводород [1]. Кроме того, летальные концентрации хладона ПФК-49М близки к насыщающим, при этом высокая плотность паров создает опасность при использовании вещества в замкнутом объеме и отсутствии перемешивания воздуха. В связи с вышеизложенным, в помещении при использовании хладона для тушения пожара необходимо защищать органы дыхания.

Литература

1. Тагиев Р.М., Щеголев А.П. «Эффективная и безопасная» защита промышленных объектов огнетушащим составом 3М™Noves 1230: мифы и реальность // Газовая промышленность. – 2012. – № 2. – С. 78–80.

2. Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / Под ред. И.В. Саноцкого. – М.: Медицина, 1970. – 344 с.
3. Руководство Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 639 с.
4. ГОСТ 32419-2013. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – М.: Стандартинформ, 2014. – 25 с.

РАБОТОСПОСОБНОСТЬ КРЫС В ТЕСТЕ «ВЫНУЖДЕННОЕ ПЛАВАНИЕ С ГРУЗОМ» И ПРИЧИНЫ ЕЁ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ

М.С. Зайцева, Д.Г. Иванов, Н.В. Александровская

ФГУП «Научный центр «Сигнал», г. Москва

zaiceva.mar@yandex.ru

Распространённым методом исследования работоспособности при оценке безопасности химических соединений является тест «Вынужденное плавание с грузом». Для получения воспроизводимых результатов и возможности их сравнения с результатами других исследователей необходима стандартизация условий проведения тестирования. На результаты теста вынужденного плавания с грузом влияют такие факторы, как интенсивность предъявляемой нагрузки (относительная масса груза), тренировка животных и их индивидуальные особенности (вид, порода, пол и возраст), а также высота столба жидкости и ее температура. На основании данных литературы и собственных исследований мы предположили, что на динамику показателя физической работоспособности крыс при плавании с грузом 10 % от массы тела могут оказывать влияние путь введения исследуемых веществ, масса тела животных и атмосферное давление.

Целью данной работы являлось изучение работоспособности крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» в серии повторных еженедельных тестирований с периодичностью один раз в неделю, а также оценка влияния способа введения, массы тела и изменений атмосферного давления на длительность плавания животных. Исследование проводили на 108 белых нелинейных крысах-самцах массой 200-300 г. Физическую работоспособность животных в тесте «Вынужденное плавание с грузом» оценивали по длительности плавания с грузом 10 % от массы тела. Длительность плавания регистрировали секундомером с точностью до 1 с. Моментом окончания эксперимента считали утомление животного в виде неспособности всплыть на

поверхность воды в течение 8 с или отказ животного от плавания (погружение на дно более чем на 10 с). В течение эксперимента животные подвергались введению дистиллированной воды и тестировались 4 раза с недельным интервалом: на 1-е, 8-е, 15-е и 22-е сутки. Дистиллированную воду вводили за 40 мин до начала теста внутримышечно в область икроножной мышцы в удельном объеме 0,5 мл/кг (группа «В/М») или внутривентрикулярно в удельном объеме 3 мл/кг (группа «В/Ж»). Тестирование по указанной схеме проводили на 60 животных с внутривентрикулярным введением и 36 животных с внутримышечным введением в течение года.

Длительность плавания в группах «В/Ж» и «В/М» варьировала в пределах $102,1 \pm 14,0$ с и $104,6 \pm 20,0$ с соответственно и имела нормальное распределение. Это указывает на то, что внутригрупповая вариабельность значений показателя работоспособности определялась влиянием случайной совокупности внешних факторов и их взаимодействием. Данные животных, длительность плавания которых отличалась от среднего значения больше чем 2σ , были исключены из дальнейшего анализа. При вскрытии таких животных были установлены вздутие кишечника и эмфизема легких. У крыс при внутривентрикулярном и внутримышечном введении длительность плавания на 8-е, 15-е и 22-е сутки была больше значения на 1-е сутки эксперимента по критерию Т-Вилкоксона, с корректировкой по методу FDR-контроля, что, вероятно, обусловлено эффектом первого тестирования.

Сравнение длительности плавания крыс при обоих способах введения по U-критерию Манна-Уитни показало, что на 15-е сутки эксперимента при внутривентрикулярном введении длительность плавания у крыс была больше, чем при внутримышечном. Среднегрупповые значения этого показателя у животных группы «В/Ж» не отличались от группы «В/М» на 1-е, 8-е и 22-е сутки эксперимента.

При внутривентрикулярном введении методом регрессионного анализа в тесте «Вынужденное плавание с грузом» была установлена зависимость длительности плавания животных от их массы тела на 1-е, 8-е, 15-е и 22-е сутки эксперимента. При внутримышечном введении зависимость длительности плавания от массы тела крыс была выявлена только на 1-е сутки эксперимента.

Взаимосвязь среднегрупповой длительности плавания с суточным атмосферным давлением у крыс групп «В/Ж» и «В/М» в день, предшествующий тестированию, и день тестирования, а также с суточным изменением атмосферного давления методом корреляционного анализа по Спирмену не установлена. У некоторых крыс длительность плавания коррелировала с уровнем атмосферного давления. Количество

животных, длительность плавания которых коррелировала с уровнем атмосферного давления в день, предшествующий тестированию, в группе «В/М» было больше, чем в группе «В/Ж» по критерию Фишера ($p=0,040$).

Таким образом, длительность плавания с 10 % грузом, характеризующая работоспособность, варьирует в пределах $102,1 \pm 14,0$ с (группа «В/Ж») и $104,6 \pm 20,0$ с (группа «В/М») и имеет нормальное распределение. Причиной вариабельности показателя работоспособности крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» может быть способ введения растворителя и масса тела животных. Тогда как значение атмосферного давления не влияют на результаты тестирования.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ КОЖНОГО ПУТИ
ПОСТУПЛЕНИЯ ВРЕДНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПЕРКУТАННЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

В.А. Кондрашов

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

gpech@fmbamail.ru

Известно, что основными путями поступления ядовитых веществ в организм человека являются органы дыхания, желудочно-кишечный тракт и кожный покров. Необходимо отметить, что из трёх вышеуказанных путей поступления вредных веществ в организм человека до настоящего времени наименее изученным остается кожный путь. Поэтому с 1963 года и до настоящего времени в Федеральном государственном унитарном предприятии «Научно-исследовательском институте гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства России проводятся специальные экспериментальные исследования по изучению кожно-резорбтивного и местного действия на кожу вредных химических веществ в различных агрегатных состояниях (жидкости, твёрдые вещества, пары, газы, аэрозоли) с целью их гигиенического нормирования при кожном пути поступления в организм и профилактики перкутанных отравлений [1, 3].

В зависимости от агрегатного состояния веществ поступление их в организм человека через кожу происходит в виде двух основных вариантов: во-первых, в результате адсорбции на кожном покрове газов, паров и аэрозолей из воздуха и, во-вторых, вследствие прямого контакта кожи с веществами при обливании жидкостями и растворами, при попадании на ее поверхность капель и твердых частиц, а также при

соприкосновении кожи с загрязненными предметами, оборудованием, спецодеждой и т.п. Пары, газы и аэрозоли различных химических веществ с воздухом достаточно легко поступают в подкожное пространство человека [10] и адсорбируются на поверхности кожи.

Резорбция ядов в организм через неповреждённую кожу является достаточно сложным процессом, зависящим, как от физико-химических свойств веществ, так и от специфических особенностей кожного пути поступления.

Кроме того, могут быть химические ожоги кожи, которые, как правило, сочетаются с очень выраженным резорбтивным токсическим действием вредных веществ. Вещества, вызывающие химический ожог кожи с некрозом эпидермиса, разрушают кожный барьер и фактически поступают в организм через повреждённую кожу.

Известно, что в производственных условиях отравления людей вредными химическими веществами происходят преимущественно двумя путями: через органы дыхания и кожу. Существует мнение, что в производственных условиях основная опасность отравления людей вредными веществами заключается в поступлении в организм паров, газов и аэрозолей через органы дыхания.

В то же время в целом ряде работ убедительно доказано, что опасность отравления некоторыми ядовитыми соединениями через кожный покров человека может равняться или даже превышать опасность ингаляционного отравления [1, 9]. Это относится, в первую очередь, к веществам, обладающим выраженным кожно-резорбтивным токсическим действием. К этим веществам относятся такие химические соединения, которые при попадании (нанесении) в больших количествах (дозах) на кожу вызывают смертельные или тяжелые отравления и относятся к определенным группам химических соединений, например, ароматическим amino- и нитросоединениям, фосфорорганическим соединениям и др. А также вещества, которые при контакте с кожей вызывают очень опасное токсическое действие на саму кожу (аллергенное, канцерогенное и др.). Эти вещества, как правило, имеют к предельно допустимым концентрациям в воздухе рабочей зоны ($ПДК_{врз}$) примечание об опасности их поступления через кожу «Требуется специальная защита кожи и глаз».

В связи с вышеизложенным одна из основных задач данной статьи состояла в обобщении многолетних полученных нами многочисленных токсикологических материалов для сравнения опасности отравления при острых, подострых и хронических кожно-резорбтивных и ингаляционных отравлениях вредными веществами.

Сравнительная оценка опасности острых, подострых и хронических ингаляционных и перкутанных отравлений парами, газами и аэрозолями вредных веществ была проведена нами путем сопоставления равноэффективных средних смертельных (LC_{50}) и пороговых концентраций (Lim_{ac}) в воздухе.

Для осуществления этих исследований были разработаны четыре специальные камеры кожного и ингаляционного действия (КНИД-1) (рис. 1) и метод проведения экспериментов на крысах и кроликах.

Камеры КНИД-1 были разработаны по нашему техническому заданию и при нашем участии Казанским конструкторским бюро «Медфизприбор» в 1968 - 1969 годах. Каждая КНИД-1 снабжена 10 специальными установками с кассетами, в которых помещаются и фиксируются лабораторные животные (одновременно 24 крысы и 8 или 10 кроликов) таким образом, чтобы можно было изучать преимущественное действие паров, газов и аэрозолей химических веществ на организм через органы дыхания (голова внутри камеры) или через кожу (туловище внутри камеры).

Для подключения вышеуказанных установок с подопытными животными на период проведения затравок каждая КНИД-1 имеет 10 люков (4 с одной стороны камеры и 6 с другой).

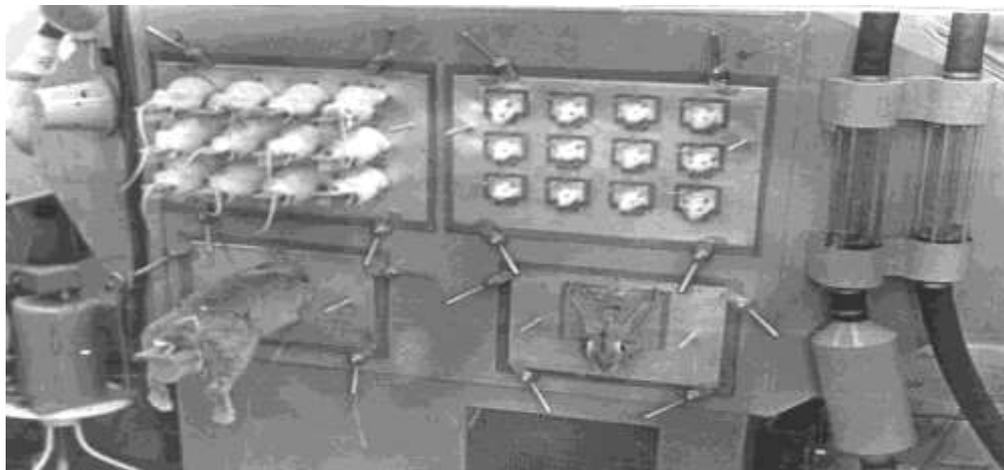


Рис. 1. Камера кожного и ингаляционного действия «КНИД-1».

До начала опытов с воздействием паров, газов и аэрозолей через кожу волосистой на туловище и конечностях животных тщательно выстригали электромашинкой для стрижки волос. Необходимо отметить, что кожа является достаточно хорошим сорбентом с большим количеством на её поверхности активных радикалов, которые принимают участие в связывании химических веществ и большим количеством пор у волосяных фолликулов, сальных и потовых желёз. В коже одновременно могут



происходить все виды сорбции: адсорбция, хемосорбция, капиллярная конденсация, абсорбция и десорбция. Поэтому в отношении кожи целесообразно применять общий термин сорбция, который одновременно отражает все её виды. Наши исследования воздействия паров веществ на кожу проводились также с привлечением людей-добровольцев [1, 5], в первую очередь, при использовании концентрированной перекиси водорода (КПВ), так как это вещество относится к умеренно токсичным веществам (рис 2).

Рис. 2 Камера «КНИД-1». Проведение исследования воздействия паров изучаемых веществ на кожу руки добровольца.

Исследование веществ первого класса опасности гидразина и несимметричного диметилгидразина (НДМГ) с целью изучения адсорбции паров этих веществ на коже левой руки ответственный исполнитель проводил только в автоэкспериментах и при очень коротких 5-минутных экспозициях. После кожного воздействия паров КПВ, гидразина и НДМГ мы находили их на поверхности кожи химико-аналитическими методами исследования не только у животных, но и у людей-добровольцев, а НДМГ – также и в биосредах подопытных животных (табл. 1-3).

Таблица 1 – Содержание КПВ на коже спины крыс после однократного 30-минутного воздействия паров на кожу туловища без волосистого покрова

Концентрация паров КПВ в воздухе камеры, мг/м ³	Содержание КПВ на коже, мкг/дм ²
40	1600±310
190	5200±490
560	9800±460

На основании результатов, представленных в таблицах 1 и 2, можно сделать вывод, что с увеличением концентрации паров КПВ и экспозиции значительно увеличивается адсорбция паров этого вещества на коже.

Таблица 2 – Содержание КПВ на коже предплечья и кисти левой руки людей-добровольцев после однократного воздействия её паров на кожу

Экспозиция, мин	Концентрация паров КПВ в воздухе камеры, мг/м ³	Содержание КПВ на коже, мкг/дм ²
15	180	440±270
	270	1800±820
	560	3030±590
30	50	490±190
	75	970±420
	110	1030±140
	140	1750±480
60	30	360±100
	75	1720±270

Таблица 3 – Количество НДМГ в биосредах крыс после однократного 4-часового воздействия его паров на кожу туловища без волосяного покрова

Концентрация паров НДМГ в воздухе камеры, мг/м ³	Количество НДМГ, мкг				
	сразу после окончания 4-часового воздействия				всего в моче за 18 часов после окончания 4-часовой затравки
	на 1 дм ² кожи	в 1 мл сыворотки крови	в 1 г печени	в 1 г головного мозга	
4 000	200±20	9,0±3,0	0	0	1190±275
20 000	500±47	257±79	154±19	151±18	не было мочи, так как все крысы погибли после окончания 4-часового воздействия

В специальных экспериментах были проведены исследования соотношения сорбции паров НДМГ и гидразина на коже левой руки человека и спины крыс при одновременном нахождении их внутри камеры [1].

В первом эксперименте при 5-минутном воздействии паров НДМГ в концентрации 750 мг/м³ на кожу левой руки, помещенной внутрь камеры, было установлено, что пары данного вещества легко сорбируются на коже руки человека. Причем у человека на 1 дм² поверхности кожи кисти и предплечья обнаружено в 2,5 раза больше НДМГ (85±21 мкг/дм²), чем у крыс на коже спины (34±8 мкг/дм²), находившихся в это же время в камере при одинаковых условиях воздействия. Во втором эксперименте при 5-минутном воздействии паров гидразина в концентрации 10

мг/м³ на кожу левой руки, помещенной внутрь камеры, было установлено, что пары данного вещества легко сорбируются на коже руки человека. Причем у человека на 1 дм² поверхности кожи кисти и предплечья обнаружено в 2 раза больше гидразина (167±26 мкг/дм²), чем у крыс на коже спины (87±14 мкг/дм²), находившихся в это же время в камере при одинаковых условиях воздействия.

На основании полученных нами данных, на примерах КПВ, НДМГ, гидразина и других веществ, следует, что проникновение паров, газов и аэрозолей из воздуха через кожу внутрь организма отличается от такового процесса при накожной аппликации веществ, находящихся в жидком состоянии, только одной деталью. Жидкости и растворы твердых веществ механически попадают (или в экспериментах специально наносятся на кожу), а затем адсорбируются кожей, а пары и газы вначале адсорбируются из воздуха на её поверхности. Именно с адсорбции начинается процесс поступления паров, газов и аэрозолей внутрь кожи и далее в лимфу и кровь, затем во внутренние органы. В остальном механизм проникновения через кожу в организм паров, газов и аэрозолей, по всей вероятности, не отличается ничем существенным от такового процесса для веществ, попадающих на кожу в жидком или твердом агрегатном состоянии (в виде капель, растворов, порошка, при контакте с загрязнёнными поверхностями), которые после попадания тоже адсорбируются на коже [1].

Для решения вопроса о сравнительной опасности путей поступления вредных веществ в организм вначале была проведена оценка острых ингаляционных, пероральных и перкутанных отравлений путем расчёта и сопоставления средних смертельных доз (LD₅₀) при трёх вышеуказанных путях поступления ксенобиотиков в организм подопытных крыс.

Анализ полученных нами данных позволил прийти к следующему заключению. При острых смертельных интоксикациях, как правило, наиболее опасными являются ингаляционные, так как требуются наименьшие дозы по сравнению с пероральными и перкутанными отравлениями. Затем идут пероральные отравления. А наименее опасными являются перкутанные отравления, так как резорбция ядов в организм через кожу происходит значительно медленнее, чем при ингаляционном и пероральном путях поступления и требуются, как правило, значительно большие дозы веществ и времени, чтобы вызвать летальный исход.

Кроме того, установлено, что чем тяжелее отравление и короче экспозиция, тем меньшее значение для отравления имеет кожный путь поступления по сравнению с

ингаляцией при одинаковых концентрациях паров, газов и аэрозолей в воздухе. Например, как показали наши исследования, для смертельного отравления парами НДМГ главное значение имеет ингаляционный путь воздействия. Это положение подтверждают величины средних смертельных концентраций паров несимметричного диметилгидразина, установленные нами на крысах при изолированном однократном 4-часовом воздействии через органы дыхания и кожу. LC_{50} для ингаляционного пути поступления составляет 500 мг/м^3 , а при воздействии через кожу 12600 мг/м^3 , т.е. различие составляет 25 раз. Однако при одной и той же концентрации паров несимметричного диметилгидразина 45000 мг/м^3 все подопытные крысы в группах погибли при ингаляции в среднем в течение 64 минут, а при кожном пути поступления гибель всех подопытных крыс наступала в среднем только через 218 минут, т.е. различие всего лишь в 3,4 раза.

Анализ результатов исследований на уровнях порогов вредного действия позволил сделать следующий вывод. При однократных кратковременных (до 1 часа) воздействиях паров, газов и аэрозолей вредных химических веществ, обладающих выраженным кожно-резорбтивным действием, наибольшую опасность представляют ингаляционные отравления. Причем, чем меньше экспозиция, тем различие более выражено. Однако с увеличением экспозиции до 4 часов для некоторых химических соединений эти различия становятся незначительными или, наоборот, опасность отравления через кожу превышает ингаляционную. Так, например, если токсическое действие паров аминбензола (анилина) и 2,4-диметиламинбензола проявляется в равной степени выраженности при однократном 4-часовом воздействии как через кожу, так и через органы дыхания, то при отравлении парами 2-хлораминобензола, 3-хлораминобензола и 4-хлораминобензола токсическое действие развивается преимущественно при резорбции через кожу.

Весьма большой интерес представляет сопоставление опасности отравления парами, газами и аэрозолями вредных химических веществ при поступлении через органы дыхания и кожу при хронических воздействиях, так как в настоящее время основную массу профессиональных заболеваний составляют не острые, а хронические профессиональные интоксикации.

Для решения вопроса о соотношении опасности при отравлениях парами, газами и аэрозолями вредных веществ при хронических воздействиях через кожу и органы дыхания крыс были проведены специальные исследования по оценке токсического действия НДМГ, КПВ и 4-хлораминобензола. В результате этих

исследований было установлено, что при хронических воздействиях паров, газов и аэрозолей вредных веществ, обладающих выраженным кожно-резорбтивным действием, опасность отравления через кожу может достигать уровня ингаляционной опасности, так как депонирование ядов в коже и продолжительное их поступление в кровь способствуют развитию кумуляции и хронических отравлений. В результате анализа полученных результатов был сделан вывод, что для паров, газов и аэрозолей изученных нами веществ (НДМГ, КПВ, 4-хлораминобензол) ПДК_{врз} при ингаляции и предельно допустимые концентрации при воздействии на кожу (ПДК_к) совпали и находятся на одном и том же уровне: НДМГ – 0,1 мг/м³, КПВ – 0,3 мг/м³ и 4-хлораминобензол – 0,3 мг/м³ [1].

Кроме того, на характер соотношения опасности отравления парами, газами и аэрозолями ядовитых веществ через кожу и органы дыхания при хроническом воздействии зависит, например, для КПВ от различной ферментативной активности в коже и лёгких каталазы, разрушающей это вещество. Оказалось, что в коже активность каталазы во много раз ниже, чем в лёгких. Поэтому вредное действие паров КПВ при хроническом воздействии на кожу крыс оказалось даже сильнее, чем на лёгкие.

Имея в виду, что на человека, находящегося в воздухе рабочей зоны, пары, газы и аэрозоли вредных химических веществ воздействуют одновременно, как через органы дыхания, так и через кожный покров, гигиенические нормативы для производственных условий должны устанавливаться одновременно с учетом комплексного действия вредных веществ: ингаляционного и кожного путей поступления токсикантов в организм человека и, вероятнее всего, во многих случаях должны быть единой величиной.

В связи с этим для вредных веществ, обладающих выраженным кожно-резорбтивным действием, у которых установленные ПДК в воздухе рабочей зоны (ПДК_{врз}) имеют примечание «Требуется специальная защита кожи и глаз», необходимо ориентироваться на величину ПДК_{врз} при проведении профилактических мероприятий с целью предотвращения хронических отравлений парами, газами и аэрозолями через кожный покров человека и не нужно устанавливать специальные ПДК_к для кожного пути поступления. Тем более что при проведении экспериментальных исследований для установления ПДК в воздухе рабочей зоны подопытных животных чаще всего полностью помещают внутрь затравочных камер, поэтому пары, газы и аэрозоли вредных химических веществ одновременно (комплексно) поступают внутрь организма как ингаляционно, так и через кожу, то есть ПДК_{врз} отражает одновременно оба эти

пути поступления, как это имеет место у людей в производственных условиях. И только в отдельных случаях для специальных условий может потребоваться разработка ПДК_к при воздействии очень токсичных паров, газов и аэрозолей на кожу, обладающих чрезвычайно выраженным кожно-резорбтивным токсическим действием.

Вопрос о необходимости разработки предельно допустимых уровней загрязнения кожного покрова человека (ПДУ_{зкп}) первоначально возник в середине 60-х годов XX века. Следует отметить, что до этого с 50-х годов XX века уже стали устанавливать предельно допустимые уровни загрязнения кожи радиоактивными веществами, поэтому был накоплен определённый опыт установления ПДУ_{зкп} в радиационной гигиене. Однако необходимо отметить, что установление ПДУ_{зкп} для радиоактивных веществ имеет значительные отличия от обычных химических веществ в принципах и методах разработки, в проведении экспериментальных исследований, в обосновании величины ПДУ_{зкп} и в контроле за содержанием веществ на коже [1, 3].

ПДУ_{зкп} является гигиеническим нормативом, который отражает не только контактное загрязнение кожи вредными веществами, но одновременно и адсорбцию на коже их паров, газов и аэрозолей из воздуха и по своему значению ближе всего стоит к тестам экспозиции (биологическим предельно допустимым концентрациям), так как в процессе смыва с кожной поверхности соответствующими растворителями (вода, этанол и др.) фактически проводится извлечение загрязняющих химических веществ из биосред кожи (водо-липидной пленки и из рогового слоя кожи) с последующим количественным определением их содержания на единицу площади (на 1 см² или 1 дм²). Необходимо отметить, что на поверхности кожи ксенобиотики практически не подвергаются значительным превращениям, поэтому разработанные химико-аналитические методы контроля ПДК_{врз}, обычно, могут быть приспособлены и для определения этих веществ в смывах с кожи. Ибо на практике разработка гигиенических нормативов для новых веществ, как правило, начинается с установления ПДК_{врз} [1, 3, 5].

В связи с тем, что ПДУ_{зкп} и ПДК_{врз} предназначены для применения в производственных и близких к ним условиях, при планировании и проведении научно-исследовательских работ по их обоснованию необходимо опираться на основные принципы и подходы, на которых базируется установление ПДК_{врз}, но с обязательным изучением особенностей кожного пути поступления вредных веществ в организм [1, 3].

Вредные вещества, для которых необходимо устанавливать гигиенические регламенты при кожном пути поступления, должны обладать значительной

способностью проникать внутрь организма через кожу. Эти вещества, как правило, вызывают смертельные отравления при кожно-резорбтивном действии в больших дозах. Необходимо также обращать внимание на вещества, которые при контакте с кожей вызывают выраженное местное раздражающее, сенсибилизирующее или канцерогенное действие. Все вещества, для которых необходимо установление ПДУ_{зкп}, должны иметь большое практическое значение.

Пары, газы и аэрозоли вредных веществ с воздухом достаточно легко поступают в пододежное пространство человека и сорбируются на поверхности кожи [10]. Вполне понятно, что у людей поступление через кожу паров, газов и аэрозолей вредных веществ, в определенной степени, зависит от свойств одежды. Как показывают наши исследования в экспериментальных условиях, двухслойная «одежда», сшитая из обычных тканей (бязи и габардина), проявляла защитный эффект при резорбции паров 4-хлораминобензола (п-хлоранилина) через кожу крыс только на 18,8%. Аналогичные данные были получены в отношении паров аминобензола (анилина) и нитробензола. Обычная одежда, даже зимняя, не защищает человека от отравления ипритом, люизитом, заринном, зоманом и VX в капельно-жидком и парообразном состоянии через кожу [1, 2].

Таким образом, одежда из обычных материалов не является значительным препятствием при кожно-резорбтивном действии паров, газов и аэрозолей вредных химических веществ. Кроме того, одежда, адсорбируя пары, газы и аэрозоли токсических веществ, в дальнейшем сама может служить источником загрязнения кожи. В связи с этим необходимо установление ПДК вредных веществ в подкостюмном пространстве средств индивидуальной защиты. Например, в качестве ОДК_к паров НДМГ в воздухе подкостюмного пространства специальных защитных костюмов при воздействии на кожу научно обоснована величина, равная 0,1 мг/м³, пары, 1 класс опасности с примечаниями: «+» - требуется специальная защита кожи и глаз и «К» - канцероген. Однако в связи с тем, что для паров НДМГ величины ОДК_к и ПДК_{врт} совпали, для профилактики отравления парами этого вещества при кожном и ингаляционном путях поступления целесообразно ориентироваться на единую величину 0,1 мг/м³ в воздухе подкостюмного пространства специальных защитных костюмов [7].

При химических авариях и катастрофах, террористических и криминальных актах, при несчастных случаях в производственных, бытовых и многих других

условиях на кожу людей могут попадать тысячи самых различных опасных химических веществ, поэтому необходим универсальный способ обезвреживания ядов на коже.

На примере целого ряда токсичных химических соединений было установлено, что для эффективного удаления ядов достаточно провести тщательную дегазационную санитарную обработку кожи обычной водой, если вещества хорошо растворяются в воде. В случае плохой растворимости веществ в воде необходимо использовать также мыло и механическое воздействие на кожу щеткой для рук, поролоновой губкой, мочалкой, а в случае повреждения кожи мягкой марлевой или хлопчатобумажной салфеткой, носовым платком, что окажется под руками и какая вода (водопроводная, питьевая из флаконов и т. п.) Но сделать это нужно как можно быстрее (немедленно) после попадания вредных веществ на кожу и тщательно. А для большей гарантии лучше всегда наряду с водой использовать также мыло и механическое воздействием на кожу, так как пострадавшие не всегда могут знать о растворимости веществ в воде. В зимних условиях попавшие на кожу вредные химические вещества можно удалять снегом.

Поэтому в большинстве случаев эффективность дегазационной санитарной обработки связана, главным образом, с удалением в кратчайшие сроки токсичных химических соединений с кожи путем смывания (независимо водой или растворами специальных дегазаторов). Так как дегазационную санитарную обработку нужно проводить немедленно после попадания токсичных химических соединений на кожу, то она может проводиться, в первую очередь, в виде само- и взаимопомощи.

Вода является самой физиологичной и безвредной для кожи жидкостью и в то же время наиболее универсальной и пригодной для удаления с ее поверхности самых различных токсичных химических веществ. Предлагаемый способ исключительно прост, поэтому легко осуществим даже в экстремальных ситуациях, в тех случаях, когда нельзя будет воспользоваться специальными дегазаторами и он может оказаться единственным средством, которое поможет человеку спасти жизнь и сохранить здоровье.

В заключение следует отметить, что изучение кожного пути поступления химических веществ в организм представляет интерес не только с точки зрения токсикологии, но также для фармакологии и других разделов медицины. Ибо в настоящее время в медицине приобретает всё большее значение способ применения лекарственных средств в виде трансдермальных терапевтических систем при аппликации на кожу человека, что требует изучения специфики их действия на

организм при перкутанном поступлении [6]. Кроме того, также необходимы исследования кожно-резорбтивного действия различных веществ, применяемых в косметологии, чтобы избежать возможных негативных последствий [8].

Литература

1. Кондрашов В.А. Значение кожного пути поступления химических веществ в организм и профилактика перкутанных отравлений / Под общей редакцией В.Р. Рембовского. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014.- 288 с.
2. Куценко С.А. Основы токсикологии: Научно-методическое издание. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
3. Методические рекомендации по ускоренному обоснованию предельно допустимых уровней загрязнения кожного покрова вредными веществами (№10-92). / В.А. Кондрашов. – М., 1992. – 20 с.
4. Методические указания: Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнений кожи (№ 2102–79). / Е.Н. Марченко, Ю.Л. Егоров, В.А. Кондрашов и др. – М., 1980. – 23 с.
5. Методические указания к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны (№ 2163-80). / И.В. Саноцкий, И.П. Уланова, К.К. Сидоров и др. – М., 1980. – 20 с.
6. Мизина П.Г., Быков В.А., Настина Ю.И., Фоменко Е.А. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор) // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – Воронеж, 2004.– № 1.– С. 176–183.
7. 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.
8. Сорокина В.К. Косметология: Пособие для врачей / Под ред. Л.Н.Сорокиной – СПб.: Гиппократ, 2012. – 400 с.
9. Хоцянов Л.К. Пути поступления вредных веществ в организм // Гигиена труда на заводах снаряжения боеприпасов. – М.: Государственное издательство оборонной промышленности, 1946. – С. 23–46.
10. Щербаков В.Л., Райхман С.П., Чередниченко В.А. и др. Определение воздухообмена пододежного пространства через конструктивные неплотности одежды с использованием радиоактивных аэрозолей // Гигиена и санитария. – 1987. – № 7. – С. 37–40.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ ОЗОНОБЕЗОПАСНЫХ ХЛАДОНОВ

В.А. Кондрашов, И.Е. Шкаева, А.С. Радилов, Н.М. Меньшиков

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

gpech@fmbamail.ru

Хладоны (фреоны) – это фторпроизводные предельных углеводородов, которые наряду со фтором могут содержать также хлор, бром и йод. Хладоны при 20⁰С представляют собой газообразные (реже жидкие) вещества, хорошо растворимые в некоторых органических растворителях, плохо растворимые в воде; в обычных условиях не горючи, не образуют взрывоопасных смесей с воздухом; как правило, имеют низкую температуру кипения и в обычных условиях поступают в воздушную среду в виде газа или пара. Хладоны характеризуются слабой реакционной активностью и высокой химической стойкостью, обладают преимущественно наркотическим типом действия, поэтому в большинстве случаев являются малотоксичными и малоопасными веществами. Вдыхаемые хладоны сравнительно быстро и полно удаляются с выдыхаемым воздухом после окончания ингаляционного воздействия. Не оказывают выраженного раздражающего действия на органы дыхания, оболочки глаз и кожу [1, 4].

Опасное воздействие на атмосферный озон многих из применявшихся ранее хладонов привело к необходимости создания и внедрения в практику озонобезопасных или менее опасных соединений.

Изученные нами 15 хладонов (таблица) при 20⁰С представляют собой бесцветные газы без запаха или со слабым запахом, напоминающим запах хлороформа.

Токсические свойства данных озонобезопасных хладонов были исследованы на белых беспородных крысах и мышах (самцах и самках) только при ингаляционном пути поступления, так как почти все исследуемые хладоны находятся в газообразном состоянии.

Ингаляционные затравки проводили динамическим способом. Экспозиция для мышей 2 ч, а для крыс 4 ч. В каждую подопытную и контрольную группу включали по 6-10 животных. Исходная масса тела составляла у мышей 18-24 г, у крыс 180-250 г. Проведенными исследованиями показано, что озонобезопасные хладоны, не содержащие хлор, бром и йод, являются очень малотоксичными соединениями. Средние смертельные концентрации (CL₅₀) хладонов, представленных в таблице, свидетельствуют о том, что они относятся, в основном, к малотоксичным и

малоопасным веществам. Кроме того, на основании величин CL_{50} можно сделать вывод об отсутствии существенных видовых и половых различий в чувствительности к изученным хладонам.

Таблица – Озонобезопасность и основные параметры токсичности изученных хладонов

Наименование и № хладона	Потенциал истощения озонового слоя (ODP)	CL_{50} , мг/л		Lim_{ac} , мг/л
		мыши	крысы	Крысы
Дифторметан, 32	0	1840	1890	180
Трифторметан, 23	0	>3295	>3295	350
Тетрафторметан, 14	0	2500	2350	315
1,1,1,2-Тetraфторэтан, 134a	0	1790	1500	150
Пентафторэтан, 125	0	2735	2910	248
Гексафторэтан, 116	0	5200	5000	750
Декафторбутан, 31-10	0	6696	5990	370
1,1,1,2,2,3,3-Гептафторпропан, 227ca	0	5200	6000	430
1,1,1,2,3,3,3-Гептафторпропан, 227ea	0	5100	5600	415
1,1-Дифтор-1,2,2-трихлорэтан, 122	0,016	120	109	10
1,1,2,2-Тetraфтор-1-хлорэтан, 124a	0,022	1470	1220	80
Фтордихлорметан, 21	0,04	470	480	45
1,1,1,2-Тetraфтор-2-бромэтан, 124B1	0,7	790	900	100
1,1,2,2,3,3-Гексафтор-1-хлорпропан, 226	—	78	90	7
Пентафторйодэтан, 115 II	—	501	597	10,5

Картина острого ингаляционного отравления мышей и крыс хладонами при воздействии смертельных концентраций характеризовалась следующими симптомами. В течение первых 10-20 мин воздействия хладонов наблюдали беспокойство, повышение двигательной активности и тремор, затем периодически возникали клонико-тонические судороги. В дальнейшем постепенно развивались гиподинамия, нарушение координации движений, боковое положение, состояние наркотического сна, снижение частоты дыхания. Гибель подопытных животных чаще всего наступала непосредственно в затравочной камере и очень редко в течение 18 ч после окончания ингаляционного воздействия на фоне угнетения нервной системы и дыхания. Оставшиеся в живых мыши и крысы после прекращения ингаляции и удаления из

затравочной камеры через 5-20 мин выходили из наркотического состояния и бокового положения, что свидетельствует о быстром выведении хладонов из организма.

Кумулятивные свойства хладонов изучали в подостром опыте на крысах. Подопытные животные подвергались ингаляционному воздействию хладонов в концентрациях на уровне $1/5 CL_{50}$ в течение 4 недель по 4 ч в день 5 раз в неделю. На протяжении всего 4-недельного опыта общее состояние подопытных животных было удовлетворительным, гибели подопытных крыс не было, поэтому коэффициенты кумуляции рассчитать не удалось. Полученные результаты характеризуют изученные хладоны как вещества со слабой или умеренно выраженной кумуляцией.

Пороговые концентрации (Lim_{ac}) исследуемых хладонов при однократном 4-часовом ингаляционном воздействии установлены на крысах. Представленные в таблице Lim_{ac} , как правило, находятся на уровне около 0,1 от CL_{50} и составляют весьма высокие концентрации, что также говорит о малой токсичности данных хладонов.

Гигиенические регламенты. В воздухе рабочей зоны, кроме хладона 226, для которого рекомендован ОБУВ_{р.з.} 50 мг/м^3 и для пентафторйодэтана – ОБУВ_{р.з.} 100 мг/м^3 , для всех остальных – установлена единая ПДК_{р.з.} 3000 мг/м^3 . В атмосферном воздухе населенных мест, кроме хладона 32, для которого установлены ПДК_{м.р.} 20 мг/м^3 и ПДК_{с.с.} 10 мг/м^3 , для ряда других хладонов, а именно: 14, 116, 125 и 31-10 установлены единые ПДК_{м.р.} – 100 мг/м^3 и ПДК_{с.с.} – 20 мг/м^3 (такие же величины ПДК в атмосферном воздухе установлены и для хладона 218 – октафторпропана).

Литература

1. Вредные химические вещества: Углеводороды: Галогенпроизводные углеводородов / Под ред. В.А. Филова, А.П. Румянцева, А.А. Потехина. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.
2. Кондрашов В.А., Радилев А.С., Шкаева И.Е., Алексеева Л.Л., Пшеничная Г.В. Токсические свойства и ПДК в воздухе рабочей зоны некоторых озонобезопасных хладонов // Токсикологический вестник. – 1996. – №3. – С. 25-28.
3. Кондрашов В.А., Радилев А.С., Шкаева И.Е. Актуальные вопросы токсикологии и экологии фреонов метанового и этанового ряда. // Проблема замены галонов: Тезисы докладов 1-ой Международной конференции.– СПб, 1999. – С. 80.
4. Корбакова А.И., Макулова И.Д., Марченко Е.Н., Никитенко Т.К. Токсикология фторорганических соединений и гигиена труда в их производстве. – М.: Медицина, 1975. – 184с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ КРЫС В ОСТРЫЙ И ПОДОСТРЫЙ ПЕРИОД ТЯЖЕЛОГО ПОРАЖЕНИЯ ФОСГЕНОМ

Ю.О. Коньшаков, Н.Г. Венгерович, М.А. Юдин

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

Yury.Konshakov@gmail.com

Поражающее действие пульмонотоксикантов в остром периоде характеризуется возникновением бронхоспазма и раздражением верхних дыхательных путей, а в тяжелых случаях – развитием токсического отека легких. Период последствий отравления данными соединениями в ряде случаев характеризуется развитием стойких нарушений функции внешнего дыхания (ФВД), морфологическим субстратом которых являются эмфизематозно-фиброзные изменения в легких. Однако в литературе практически не содержится данных о степени нарушения ФВД в периоде формирования органических нарушений легочной ткани.

Учитывая это, цель исследования состояла в оценке ФВД у крыс в острый и подострый период тяжелого поражения веществами пульмонотоксического действия на модели отравления фосгеном.

Исследования выполнены на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 200-240 г (питомник Рапполово, Ленинградская область). ФВД оценивали у крыс при однократном ингаляционном поражении фосгеном (дихлорангидрид угольной кислоты) в дозе 1 LC₅₀ (3,92 мг×мин/л) с помощью спирометра с камерой для плетизмографии («Emka Technologies», Франция). Оценивали следующие показатели ФВД: частоту дыхания (ЧД), минутный объем дыхания (МОД), дыхательный объем (ДО), пиковую скорость выдоха (ПСВ), время выдоха (ВВ) и время релаксации. Исследование проводили в острый период отравления на 1-е сутки и в период последствий интоксикации на 40-е сутки. Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 10. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Проявления острой дыхательной недостаточности на первые сутки после отравления крыс фосгеном в дозе 1 LC₅₀ характеризуются значимым снижением ДО и МОД на 15% – 20% соответственно, на фоне компенсаторного повышения ЧД и сокращения времени релаксации. Показатели ПСВ и ВВ в течение первых суток значимо не отличались от фоновых значений, что свидетельствует о незначительной роли обструктивного компонента в симптомокомплексе острого периода отравления.

Полученные данные позволяют сделать вывод, что острый период отравления фосгеном проявляется нарушением дыхания по рестриктивному типу со снижением ДО и МОД, повышением ЧД без выраженных изменений скоростных показателей.

В периоде последствий отравления фосгеном (40 суток от момента поражения) при сравнении показателей ФВД пораженных крыс с соответствующими значениями интактной группы, отмечали значимое снижение ПСВ на 15 %, при этом изменения объемных показателей легких практически не прослеживались. Значимых различий в показателях ЧД между группами так же не наблюдали. Полученные данные ФВД косвенно свидетельствуют о снижении проходимости трахеобронхиального дерева за счет обструктивного компонента и дисфункции терминальных отделов респираторного тракта

Обобщая полученные экспериментальные данные в периоде развития последствий острого отравления фосгеном, следует отметить внутригрупповую неоднородность значений регистрируемых показателей. Так, выраженное нарушение ФВД выявляется только у определенной доли отравленных животных. Для ее количественного определения проводили сравнение показателя ПСВ на 40-е сутки наблюдения с диапазоном среднего значения показателя у интактных животных с учетом его попадания в 95% доверительный интервал. Животные с низким (более чем в 1,5 раза от диапазона среднего значения в популяции) показателем ПСВ были выделены в отдельную группу и составили 50 % от всех отравленных крыс. После распределения животных по группам проведено сравнение с функциональными показателями дыхания интактной группы и группы, состоящей из оставшихся после выборки животных, перенесших отравление фосгеном, без проявления признаков развития дыхательной недостаточности на 40-е сутки наблюдения.

В группе животных с выраженными функциональными расстройствами дыхания отмечали значимое снижение ПСВ выдоха до 63,9%, МОД до 88,2% и повышение ВВ на 33% по отношению к показателям интактной группы. Данные изменения характерны для смешанного обструктивно-рестриктивного нарушения функции легких, возникающего при хронических респираторных состояниях. При этом не выявлено значимых различий ФВД у отравленных животных без снижения ПСВ и интактных животных.

Таким образом, острые отравления фосгеном в дозе 1 LC₅₀ в 50% случаев обуславливают развитие последствий интоксикации, проявляющихся выраженным нарушением ФВД по обструктивному типу. В основе этих нарушений лежат стойкие

структурные изменения архитектоники легочной ткани, вследствие хронического воспалительного процесса. В ходе проведенного эксперимента получены убедительные данные о пригодности применения модели острого поражения фосгеном в дозе 1 LC₅₀ для изучения последствий повреждения легких и подходов к профилактике хронических респираторных состояний при ингаляционном отравлении пульмонотоксикантами.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ РАДИАЦИОННОГО И ХИМИЧЕСКОГО ФАКТОРОВ НА ВЫСШУЮ НЕРВНУЮ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЖИВОТНЫХ

А.С. Крючкова, А.Н. Жекалов, Н.А. Ткачук, Л.Г. Аржавкина, О.В. Протасов
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства
обороны РФ, г. Санкт-Петербург

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

Несмотря на достаточное количество работ, посвященных воздействию ионизирующих излучений на организм человека и животных, до сих пор остается недостаточно изученным влияние данного вида энергии на сложные формы поведения животных. Еще более актуальной, но менее изученной остается проблема комплексного воздействия на организм радиации и химического фактора. Возросшая в последние годы угроза международного терроризма, силы которого могут использовать как «ядерный фактор», так и химические вещества, способные вызвать массовые отравления, не позволяет ослабить внимание мировой научной общественности к данной проблеме.

Объектом исследования служили собаки с выработанными по классической методике ситуационными двигательными условными рефлексам, подвергшиеся воздействию психотомиметика глипина, общему рентгеновскому облучению, а также комбинации обоих экстремальных факторов. В ходе исследования оценены нарушения высшей нервной деятельности у собак под влиянием психотомиметика после предварительного лучевого воздействия. В результате проведенного исследования получены данные, свидетельствующие о том, что блокада холинорецепторов в центральной нервной системе глипином в дозе 0,5 мг/кг вызывала у собак ослабление тормозного процесса с нарушениями высшей нервной деятельности, характеризующимися увеличением латентных периодов на разномодальные раздражители, снижением скорости осуществления двигательных условных рефлексов,

нарушением силовых отношений в реакциях головного мозга на раздражители разной интенсивности, затруднением дифференцирования сигналов.

Установлено, что однократное общее рентгеновское облучение (100 Р) вызывало усиление возбудительного процесса и сопровождалось выраженным двигательным возбуждением, нарушением пространственных связей, снижением работоспособности на протяжении 3-4 месяцев. Комплексное воздействие обоих экстремальных факторов вызывало аналогичные изменения условно-рефлекторной деятельности при отсутствии двигательного возбуждения.

Таким образом, воздействие изученных экстремальных факторов как в изолированном виде, так и при их комбинации, приводило к существенным и длительным нарушениям рассмотренных показателей высшей нервной деятельности экспериментальных животных. Выявлены определенные различия в нарушениях условно-рефлекторной деятельности животных в зависимости от природы воздействующего фактора или их сочетания. Отмечено, что восстановление условно-рефлекторной деятельности животных, перенесших отравление глипином, происходило через 1,5-2 месяца; у облученных животных и собак, перенесших комбинированное воздействие обоих экстремальных факторов, нарушения сохранялись на протяжении 3-4 месяцев, причем восстановления показателей условно-рефлекторной деятельности до исходных величин не наблюдалось. Отравление глипином приводило к усугублению нарушений ряда изученных показателей высшей нервной деятельности у собак, перенесших рентгеновское облучение.

Сопоставление всей совокупности изученных показателей по группам экспериментальных животных дает основание утверждать, что комбинированное воздействие экстремальных факторов приводило к потенцированию патологических процессов в центральной нервной системе и усугубляло нарушения высшей нервной деятельности.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОСЛЕ ПОДОСТРОГО ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ХЛАДОНОМ RL316

Г.А. Протасова, В.Б. Попов

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

gpech@fmbamail.ru

Для оценки кумулятивных свойств 1,4-дихлоргексафторбутена-2 (ГН-ДХГФ) подопытные животные подвергались 4-часовому ингаляционному воздействию в

течение 30 суток в концентрациях 100, 20 и 4 мг/м³. Эвтаназию подопытных животных проводили через 15 и 30 суток. В качестве контроля использовались интактные животные. Внутренние органы фиксировали в 10 %-ном формалине. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, азур-эозином срезы печени окрашивали на коллаген по Ван-Гизону. Углеводный обмен оценивали по уровню содержания гликогена в паренхиме печени, применялся гистохимический метод выявления содержания гликогена (полисахаридов) в срезах печени по Шабадашу. Патоморфологический анализ легких при воздействии ГН-ДХГФ в концентрации 20,0 мг/м³ через 15 суток выявил участки кровоизлияний, выраженную гиперемию паренхимы с утолщением межальвеолярных перегородок, их плазматическое пропитывание и диапедез эритроцитов (у 3-х из 5 подопытных животных) (рис. 1). Патоморфологические изменения в легких при действии ГН-ДХГФ в концентрации 4,0 мг/м³ были на уровне контроля.

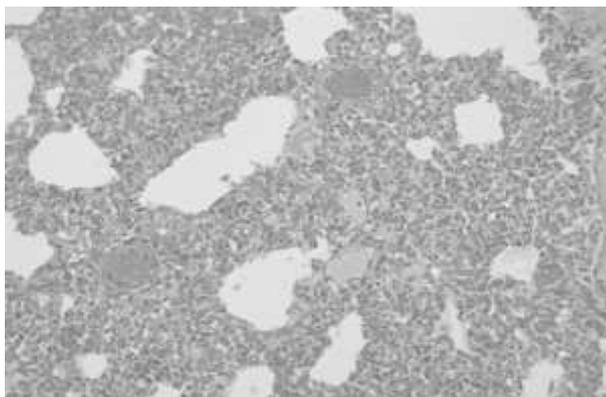


Рисунок 1. Ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в концентрации 20 мг/м³. Срок 15 сутки. Легкое. Выраженная гиперемия паренхимы легких, утолщение межальвеолярных перегородок, их плазматическое пропитывание, диапедез эритроцитов. Ув.х20, окр. гематоксилин-эозин.

По окончании эксперимента на 30 сутки изменения в легких у подопытных животных при действии максимальных концентраций (100, 20 мг/м³) характеризовались многочисленными участками кровоизлияний, выраженной инфильтрацией полиморфного состава (лимфоциты, плазматические клетки, лейкоциты, тучные клетки, макрофаги, сидерофаги, гистиоциты) (рис. 2).

Таким образом, ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в течение месяца в концентрациях 100 и 20 мг/м³ оказывало выраженное местное раздражающее действие на ткань легких, приводящее к гибели подопытных животных на срок 15 суток в концентрации 100 мг/м³. Резорбтивное действие ГН-ДХГФ в подостром эксперименте характеризовалось продуктивным воспалением в паренхиме печени и почек в сроки 15

и 30 сутки. В печени у части животных отмечались множественные некрозы с лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией по периферии некроза (гранулематозное поражение печени).

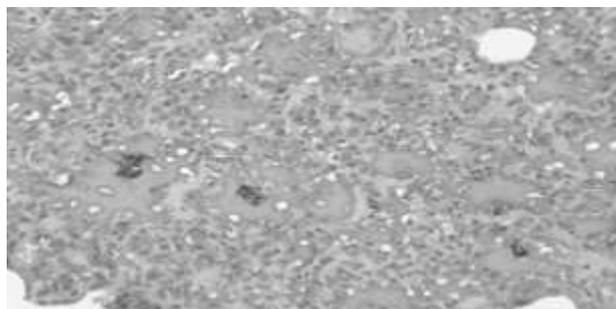


Рисунок 2. Ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в концентрации 100 мг/м³. Срок 30 сутки. Легкое. Участки кровоизлияний, гемосидерин, выраженная инфильтрация полиморфного состава. Ув.х40, окр. гематоксилин-эозин.

Гранулемы наблюдались во все сроки обследования и во всех исследуемых подопытных группах (рис. 3, 4). При окраске гистологических препаратов печени на коллаген по Ван-Гизону было выявлено прорастание гранулем волокнами коллагена что, по всей видимости, в дальнейшем может привести к формированию соединительнотканного рубца. Содержание гликогена в паренхиме печени подопытных животных не отличалось от контроля.

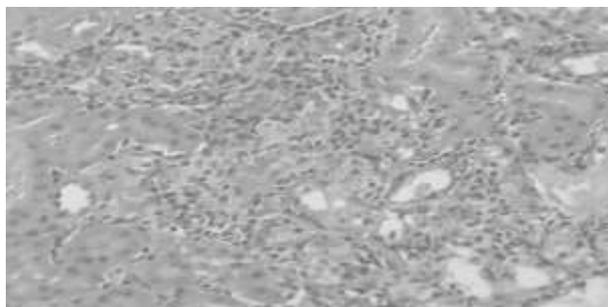


Рисунок 3. Ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в концентрации 100 мг/м³. Срок 30 сутки. Почка. Полиморфноклеточный инфильтрат в паренхиме почки. Ув.х40, окр. гематоксилин-эозин.

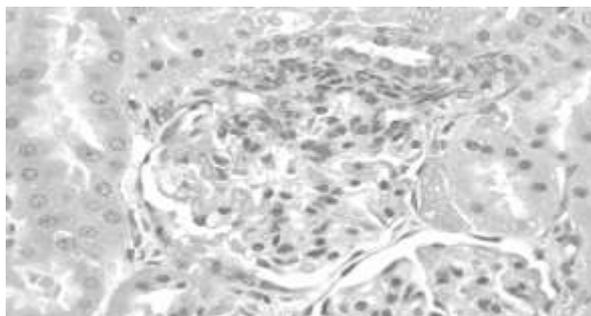


Рисунок 4. Ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в концентрации 20 мг/м³. Срок 30 сутки. Почка. Продуктивный гломерулонефрит. Ув.х63, окр. гематоксилин-эозин.

Таким образом, ингаляционное воздействие ГН-ДХГФ в течение месяца в концентрациях 100, 20 и 4,0 мг/м³ приводило к развитию продуктивного воспаления в паренхиме печени и почек, но лишь у части подопытных животных (вероятно, это обусловлено индивидуальной чувствительностью к действию ГН-ДХГФ). Возможно, выявленные патологические изменения в печени и почках обусловлены спонтанной патологией, усиленной действием ГН-ДХГФ, (для исключения этого предположения необходимо использовать в экспериментах животных свободных от патогенной флоры), а также возможно, что препарат обладает способностью вызывать аллергическую реакцию замедленного типа (гиперчувствительностью замедленного типа), для которой характерны проявления продуктивного воспаления (гранулематозные поражения органов).

ЭКСПРЕСС-ОЦЕНКА ЭМБРИО-, ЦИТО- И ГЕНОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НИТРАТА ГИДРОКСИЛАММОНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO

Г.А. Протасова, Л.В. Шабашева, В.Б. Попов

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

gpech@fmbamail.ru

Проведена комплексная оценка цито-, эмбрио- и генотоксических свойств нитрата гидроксиламмония (НГА) в концентрациях 100, 10 и 1 мкг/мл с использованием двух моделей – культуры доимплантационных эмбрионов мыши и культуры лимфоцитов периферической крови человека. Для оценки эмбриотоксической активности НГА использовали культуру доимплантационных эмбрионов мыши C57Bl/6J (стадии дробления – формирования бластоцисты, 1-5 дни развития). Привлекательность использования доимплантационных эмбрионов обусловлена их высокой чувствительностью к действию повреждающих агентов, поскольку развитие эмбрионов *in vitro* осуществляется на наиболее чувствительной (критической) стадии эмбриогенеза человека и животных, отсутствием принципиальных различий в течение морфогенетических процессов на этом этапе эмбриогенеза, сходными сроками длительности доимплантационного периода у лабораторных животных и человека, а также возможностью в течение всего доимплантационного периода полноценно развиваться в отсутствие материнского организма. Оценку цито- и генотоксического (мутагенного) действия НГА проводили в культуре лимфоцитов периферической крови человека, с использованием микроядерного теста с блоком цитокинеза и метода гелевого электрофореза изолированных клеток (ДНК-комет) в щелочном и нейтральном

вариантах. Используемые тесты позволили оценить пролиферативную и митотическую активность клеток в культуре, уровень повреждения генетического материала, варианты клеточной гибели (апоптоз и некроз), детекцию одно- и двунитевых разрывов ДНК.

Внесение НГА в культуральную среду в концентрации 100,0 мкг/мл приводило к гибели всех эксплантированных зародышей в первый день культивирования, на стадии 2-3 бластомеров (рис. 1). При снижении концентрации препарата до 10,0 мкг/мл отмечалась нормализация развития эмбрионов. Темпы дробления эмбрионов, общая клеточная масса, сформированная к концу культивирования, число митозов и пикнозов не отличались от показателей развития в контроле. Все эксплантированные эмбрионы к концу 72 часового культивирования достигали стадии сформированной бластоцисты, с четко выраженной внутренней клеточной массой (ВКМ), 20% бластоцист находились в процессе хетчинга (в контроле 26%). Процесс освобождения бластоцисты от блестящей оболочки является значимым для эмбриогенеза процессом и свидетельствует о возможности имплантации эмбриона в крипты матки.

Таким образом, внесение НГА в концентрации 100,0 мкг/мл в культуральную среду приводит к 100% эмбриолетальному эффекту, а концентрация 10,0 мкг/мл не влияет на развитие доимплантационных эмбрионов.

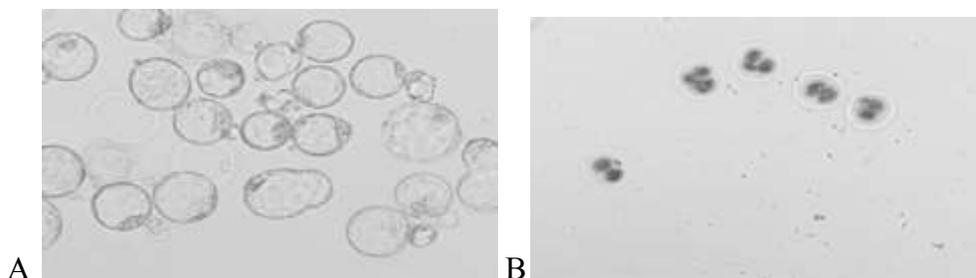


Рисунок 1. Культура доимплантационных эмбрионов 72ч. А – Сформированные бластоцисты, бластоцисты в процессе хетчинга. В - НГА в концентрации 100 мкг/мл, остановка в развитии эмбрионов на стадии 2- 3 бластомеров. Ув 10.

Цитотоксическое действие НГА определяли по количеству пикнотических и апоптотических ядер лимфоцитов (рис.2), число которых достоверно превышало контрольные значения при действии концентрации 100 мкг/мл ($p < 0,05$, $p < 0,001$). Так же при действии максимальной концентрации наблюдалось статистически значимое снижение числа многоядерных клеток ($p < 0,001$). Используемый для оценки цитотоксического действия НГА пролиферативный индекс СВРІ (Cytokinesis block proliferation index), не выявил снижения пролиферативной активности ядер ни в одной

из изученных концентраций. При оценке мутагенной активности НГА в микроядерном тесте ни одна из изученных концентраций не приводила к достоверному увеличению числа микроядер в цитоплазме культивируемых лимфоцитов. Для обнаружения одно и двунитевых разрывов ДНК в культуре лимфоцитов применялся метод ДНК-комет в щелочном и нейтральном вариантах. Степень повреждения ДНК отдельных клеток оценивали по увеличению количества ДНК, мигрировавшей из ядерной области (% ДНК в хвосте).

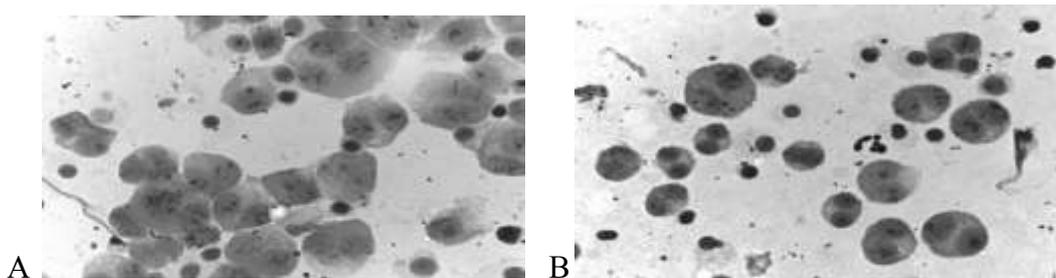


Рисунок 2 Цитологические препараты лимфоцитов. А – контроль, в культуре присутствуют одно, двух и трех ядерные клетки, митозы. В - НГА в концентрации 100 мкг/мл, снижение количества многоядерных клеток, увеличение числа пикнозов и апоптозов. окр. Гимза по Романовскому, увх63.

Внесение НГА в концентрации 10 и 100 мкг/мл в культуру лимфоцитов вызывало статистически достоверное увеличение показателя «% ДНК в хвосте» при использовании щелочного варианта электрофореза ($p < 0,01$, $p < 0,001$) (рис.3).

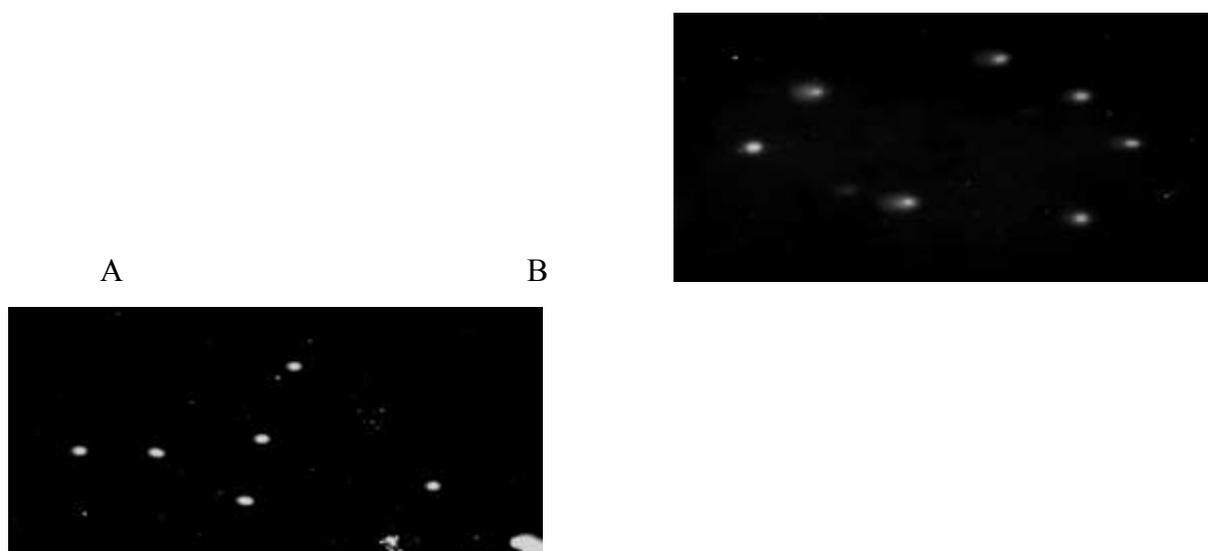


Рисунок 3. Микрофотографии миграции ДНК лимфоцитов крови человека, щелочной гель – электрофорез, А – контроль, лимфоциты представляют собой ярко светящиеся округлые образования (ДНК не фрагментирована). В – НГА в концентрации 100 мкг/мл хвосты комет, содержание фрагментированную ДНК.

При действии вещества в концентрации 1 мкг/мл изучаемые показатели не отличались от контрольных значений. Нейтральный вариант метода, обнаруживающий

двунитевые разрывы ДНК, не выявил достоверных различий ни в одной из изученных концентраций. Таким образом, НГА в максимальных концентрациях обладает эмбрио-, цито- и генотоксической активностью. В связи с выявленными эффектами НГА на эмбриогенез животных, клеточные популяции, геном человека, целесообразно в дальнейшем проведение более полных исследований, охватывающих различные фазы репродуктивного цикла, а также исследований цито-, гено- и канцерогенных свойств препарата при более длительном (хроническом) воздействии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНОГО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ (ОБУВ) ХЛАДОНА RL316 В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

А.С. Радилов, О.С. Никулина, И.Е. Шкаева

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

gpech@fmbamail.ru

Хладон RL316 – 1,4-дихлоргексафторбутен-2 (ДХГФ), химическая формула – $C_4Cl_2F_6$, CAS№ 360-88-3. По физико-химическим свойствам представляет собой прозрачную бесцветную жидкость со слабым специфическим запахом, относительная молекулярная масса 232,94, температура кипения – $63\pm 5^\circ C$, температура плавления минус $75^\circ C$, плотность жидкого хладона RL316 при $20^\circ C$ 1600 кг/м^3 . Исследованиями по идентификации представленного образца хладона установлено, что по химической структуре вещество соответствует транс-форме 1,4-дихлор-1,1,2,3,4,4-гексафторбут-2-ена (далее по тексту 1,4-дихлоргексафторбутен-2), №CAS 360-88-3 [1-3].

Экспериментальные исследования по обоснованию гигиенического норматива хладона проведены в соответствии с утвержденными «Методическими указаниями...» [6] и другой методической документацией [4-5]. Обнаружено, что хладон RL316 по параметрам острой токсичности относится к высоко опасным веществам, CL_{50} для мышей составляет $229,0 \text{ мг/м}^3$, для крыс – 670 мг/м^3 , DL_{50} , – $79,0 \text{ мг/кг}$ и 86 мг/кг соответственно. Клиническая картина острого отравления хладоном RL316 характеризовалась кратковременным двигательным возбуждением, снижением частоты дыхания, нарушением координации движений, адинамией, клонико-тоническими судорогами. Гибель подопытных животных наступала, в основном, на 1 – 3 сутки после воздействия веществом. На вскрытии погибших животных при остром ингаляционном отравлении в легких выявлены ателектазы, очаги кровоизлияний, альвеолярный отек, очаговая эмфизема и бронхопневмония, геморрагический инфаркт, в почках и печени – жировая дистрофия паренхимы (Протасова Г.А.).

Хладон RL316 обладает умеренным местным раздражающим действием на кожу животных и слизистые оболочки глаз и выраженным кожно-резорбтивным эффектом с летальным исходом, при условии контакта с жидким нативным веществом в течение 4 часов (Кондрашов В.А.). При воздействии паров вещества местного раздражающего эффекта на кожу и слизистые оболочки глаз не обнаружено. С целью определения порога однократного ингаляционного воздействия хладона RL316 испытывали концентрации вещества: $74,8 \pm 7,6$ мг/м³, $18,2 \pm 2,7$ мг/м³, $6,5 \pm 0,3$ мг/м³. Показано, что однократное 4-часовое ингаляционное воздействие хладона RL316 в концентрации $74,8$ мг/м³ вызывало у подопытных животных нарушение функционального состояния ЦНС, проявляющееся угнетением поведенческих реакций («норковой» активности, «вертикального» компонента двигательной активности) сразу после экспозиции и увеличением показателей поведенческих реакций через 3 и 7 суток после воздействия. У подопытных животных отмечено увеличение частоты дыхания. Обнаружены также существенные изменения состава периферической крови подопытных крыс (снижение содержания клеток лейкоцитарного ряда, тромбоцитопения, гиповолемия) при одновременном снижении содержания альвеолярного кислорода и сдвигах бикарбонатной буферной системы (Вивуланец Е.В). Регистрировали изменения массовых коэффициентов внутренних органов: увеличение показателя в легких и снижение – в печени. Порог однократного ингаляционного действия (Lim_{ac}) хладона RL316 обоснован на уровне $18,2$ мг/м³ по изменению параметров поведенческих реакций и показателей кислотно-основного равновесия крови.

В подостром 30-суточном ингаляционном эксперименте обнаружено, что хладон RL316 обладает выраженными кумулятивными свойствами. При воздействии вещества в концентрации $84,4$ мг/м³ регистрировали клинические проявления интоксикации (дискоординация движений, адинамия, нарушение дыхания) и гибель 40% подопытных крыс. У выживших крыс отмечены нарушения функционального состояния ЦНС, изменения кислотно-основного равновесия крови, отдельных биохимических показателей (аспартатаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа), выраженные морфологические изменения (Протасова Г.А.) внутренних органов: в легких – гиперемия паренхимы, кровоизлияния, в печени и почках – продуктивное воспаление паренхимы.

При математическом прогнозировании ОБУВ хладона RL316 в воздухе рабочей зоны, с использованием установленных параметров токсикометрии получена величина $0,18$ мг/м³ или $\sim 0,2$ мг/м³.

На основании комплекса проведенных исследований в качестве ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) 1,4-дихлоргексафторбутена-2 (хладона RL316) в воздухе рабочей зоны рекомендуется величина 0,2 мг/м³.

Для измерения массовой концентрации хладона RL316 в воздухе рабочей зоны разработан газохроматографический метод с электронно-захватным детектированием, диапазон измеряемой концентрации составляет от 0,1 – 7,0 мг/м³.

Литература

1. Уждавин Э.Р., Бруевич Л.В. Токсикология и гигиена высокомолекулярных соединений и химического сырья. – М., 1966. – С. 71 - 72.
2. Вредные химические вещества. Углеводороды, галогенпроизводные углеводородов / Под ред. В.А. Филова – Л.: «Химия», 1990. – 732 с.
3. Вредные химические вещества. Органические вещества / Под ред. Н.В. Лазарева – Л.: «Химия», 1976. – Т. 1. – С. 300.
4. Критерии для постановки исследований по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Методические указания (№4225-86). – М., 1986. – 7 с.
5. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов. ГН 1.1.701-98. – М., 1998. – 15 с.
6. Методические указания по установлению ОБУВ в воздухе рабочей зоны / Сост.: И.В. Саноцкий и др. – М., 1985. – 34 с.

ПРЕДЕЛЬНЫЕ УГЛЕВОДОРОДЫ C₁-C₁₀.

ГИГИЕНИЧЕСКОЕ РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЕ В АТМОСФЕРНОМ ВОЗДУХЕ

А.С. Радилов, С.А. Солнцева, И.Е. Шкаева

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

gpech@fmbamail.ru

Предельные углеводороды являются традиционными загрязнителями воздушной среды. Считалось, что эти соединения мало опасны для человека, и различия в действии на организм отдельных углеводородов с числом атомов углерода от 1 до 10 незначительны, что нашло отражение в методологии их гигиенического регламентирования. В воздухе рабочей зоны в настоящее время действует единый норматив для смеси C₁-C₁₀: ПДК максимальная разовая – 600 мг/м³, среднесменная – 300 мг/м³ [1]. Позднее (до 2003 г.) при регламентировании предельных углеводородов в атмосферном воздухе была предпринята попытка разделения на 2 смеси C₁-C₅ и

C₆-C₁₀, для которых установлены расчетные нормативы (ОБУВ), соответственно 50 мг/м³ и 30 мг/м³ (различия в 1,5 раза).

Для определения методических подходов к регламентированию смесей предельных углеводородов в объектах окружающей среды и обоснования их безопасного содержания в атмосферном воздухе [2] впервые проведены экспериментальные комплексные исследования с привлечением широкого спектра показателей состояния организма (интегральные, физиологические, гематологические, биохимические, морфологические, цито-, генетические, эмбриологические, определение биомаркеров повреждающего действия) при однократном и длительном воздействии смесями C₁-C₅ и C₆-C₁₀. Показано, что изучаемые смеси существенно различаются как по параметрам токсикометрии, так и по характеру воздействия на организм. Исходя из величин среднесмертельных концентраций смесь углеводородов C₆-C₁₀ токсичнее смеси C₁-C₅ в 4-5 раз (CL₅₀ смеси C₁-C₅ для крыс составляет 785700 мг/м³, для мышей – 690000 мг/м³; CL₅₀ смеси C₆-C₁₀ – 185700 мг/м³ и 126000 мг/м³ соответственно). В клинической картине острого отравления смесь C₆-C₁₀, в отличие от смеси C₁-C₅, помимо признаков наркотического действия обнаружено раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз и эмбриотоксический эффект. Порог однократного ингаляционного действия изучаемых смесей также различался в 5 раз, Lim_{ac} смеси C₁-C₅ установлен на уровне 25300 мг/м³, для смеси предельных углеводородов C₆-C₁₀ – 5250 мг/м³.

Наибольшие различия в действии изучаемых смесей выявлены в хроническом 90-суточном непрерывном ингаляционном эксперименте. Резорбтивное действие смеси предельных углеводородов C₆-C₁₀ в концентрации 160 мг/м³ проявлялось помимо общетоксического, нейротоксическим, гепатотоксическим и эмбриотоксическим эффектами. Регистрировали нарушение функционального состояния ЦНС в виде стойкого угнетения ориентировочных реакций и двигательной активности, отмечено снижение болевой чувствительности, уменьшение частоты дыхания и сердечных сокращений, повышение активности холинэстеразы крови.

Длительное воздействие смеси C₆-C₁₀ вызывало также снижение содержания в крови мелатонина и тенденцию к увеличению концентрации IL-6 (Гарнюк В.В.), что может быть связано с нарушением состояния иммунной системы подопытных животных. В результате патоморфологического исследования (Протасова Г.А.) обнаружены: гиперемия с участками кровоизлияний в паренхиму легких, вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов, снижение содержания гликогена в печени.

Эмбриотоксический эффект проявлялся нарушением постимплантационного развития зародышей – дизрафия нервной трубки, редукция полушарий мозга эмбриона, перикардальный отек, кровоизлияния, торможение ростовых процессов и дифференцировки отдельных эмбриональных структур (Стрекаловский И.В.). Кроме этого отмечена тенденция к повышению маркеров апоптоза в легких, печени и головном мозге (Панферова Ю. А.). Длительное воздействие смеси С₁-С₅ в концентрации 1250 мг/м³ вызывало у подопытных животных нарушение функционального состояния ЦНС (снижение болевой чувствительности, двигательной активности), изменения отдельных биохимических показателей (снижение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы), сдвиги кислотно-щелочного равновесия крови в сторону компенсированного метаболического ацидоза (тенденция к снижению содержания оснований). Показано, что обе смеси в организме подвергаются метаболизму, направленному на детоксикацию и выведение веществ (Уколов А.И.).

Пороговая концентрация смеси углеводородов С₁-С₅ в хроническом эксперименте установлена на уровне 255,7 мг/м³, недействующая – 50,2 мг/м³, а для смеси углеводородов С₆-С₁₀ – 31,4 мг/м³ и 5,2 мг/м³ соответственно, то есть значения порогов хронического действия смесей различаются в 8 раз. При изучении рефлекторного действия смесей определены пороговые концентрации: для смеси предельных углеводородов С₁-С₅ на уровне 3100 мг/м³, для смеси предельных углеводородов С₆-С₁₀ – 280 мг/м³. По итогам проведенного комплексного исследования были обоснованы следующие гигиенические нормативы смесей предельных углеводородов в атмосферном воздухе населенных мест: для смеси С₁-С₅ среднесуточная ПДК – 50,0 мг/м³; максимальная разовая ПДК – 200,0 мг/м³; для смеси С₆-С₁₀ среднесуточная ПДК – 5,0 мг/м³; максимальная разовая ПДК – 50 мг/м³.

Выявленные существенные различия параметров токсикометрии и характера биологического действия смесей предельных углеводородов с числом атомов углерода от 1 до 5 и от 6 до 10 свидетельствуют о необходимости их оценки по различным критериальным тестам и отдельного регламентирования для производственных условий и в объектах окружающей среды.

Литература

1. ГН 2.2.5.1827-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Дополнение №1 к ГН 2.2.5.1313-03. Гигиенические нормативы. – М., 2004. – 16 с.

2. Методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (№ 4681 - 88). – М., 1989. – 110 с.

МАРКЕРЫ АПОПТОЗА – МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ТОКСИЧЕСКОГО
ДЕЙСТВИЯ СЕРНИСТОГО ИПРИТА

Н.Ю. Роговская, В.Н. Бабаков

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

babakov@rihophe.ru

Молекулярные внутриклеточные события, активируемые токсикантом, могут являться мишенью для разработки скрининговых тест-систем, как позволяющих прояснить возможные механизмы токсического действия или определения токсичных концентраций, так и являться ключевым элементом для оценки эффективности потенциальных антидотов на ранней стадии их разработки.

В работе предложены клеточные тест-системы, которые позволяют определять молекулярные события при различных концентрациях сернистого иприта (СИ). Была оценена эффективность этих тест-систем при действии известного антидота сернистого иприта – N-ацетилцистеина (NAC). В качестве показателей токсического действия СИ оценивали как интегральную цитотоксичность с помощью безметочного определения жизнеспособности клеток (iCELLigence RTCA), так и активацию фермента поли(АДФ)полимеразы (PARP1) и других маркеров апоптоза в лизатах клеток нейробластомы человека линии SH-SY5Y при действии СИ и при совместном действии СИ и NAC. В культуру клеток нейробластомы в логарифмической фазе роста был добавлен СИ в диапазоне конечных концентраций 1-100 мкМ. Показатель IC50 сернистого иприта для этой культуры клеток составил 2,52 мкМ.

Определяли активные формы молекулярных внутриклеточных маркеров апоптоза в лизатах клеток SH-SY5Y по технологии Luminex xMAP при действии СИ в концентрациях 10 мкМ, 50 мкМ, 100 мкМ и при совместном действии СИ и NAC через 6 ч и 24 ч. Изменения флуоресценции относительно контрольного уровня прямо коррелируют с внутриклеточным уровнем соответствующего белка. Для определения использовали наборы реактивов для детекции ранних маркеров апоптоза: активированные фосфорилированные формы следующих белков: Akt1 (Ser473), p53 (Ser46), BAD (Ser112), Bcl-2 (Ser70), JNK (Thr183/Tyr185), а также активных форм каспазы-8 (гидролизованной по Asp384) и каспазы-9 (гидролизованной по Asp315) и

маркеры позднего апоптоза: активная форма каспазы-3, фрагментированная каспазой форма PARP1 (cleaved PARP1) и уровень фермента глицеральдегидфосфатдегидрогеназы в пробе.

Из проанализированных молекулярных событий, ассоциированных с проапоптотическим путем гибели клетки, можно выделить следующие основные мишени токсического действия сернистого иприта на клетки: каспазу-3, каспазу-9, PARP1 и транскрипционный фактор p53, который в данной системе является первичной мишенью и активируется через 6 ч после добавления токсиканта. Активные формы ферментов каспазы-3, каспазы-9 и PARP1 заметно накапливаются в клетках через 24 ч после добавления токсиканта. Транскрипционный фактор p53 является одним из ключевых стрессактивируемых внутриклеточных сигнальных белков, регулирующих клеточный цикл. СИ уже через 6 ч дозозависимым образом повышает уровень активной формы белка, фосфорилированного по Ser46. Максимальное повышение в 4,5 раза отмечено для 100 мкМ СИ, действие антидота 100 мкМ НАС снижает это повышение до 3 раз для этой же концентрации СИ. Высокий уровень активной формы белка p53 сохраняется и через 24 ч.

Главным фактором, определяющим дальнейший путь гибели клетки, является концентрация СИ. Высокие концентрации СИ приводят к быстрому истощению внутриклеточного НАД⁺ и АТФ и невозможности дальнейшего энергозависимого апоптотического пути гибели клетки. Гибель клетки проходит по пути некроза. Масштабный некроз, в свою очередь, может приводить к гиперактивации иммунной системы. Меньшие концентрации СИ могут определять дальнейший апоптотический путь гибели клетки. Более высокий уровень активации фермента каспазы-3 при 24-часовом действии 50 мкМ СИ, чем при действии 100 мкМ СИ, демонстрирует проапоптотическое действие меньших концентраций СИ.

ЦИТОКИНОВЫЙ/ХЕМОКИНОВЫЙ СЕКРЕТОМ КЛЕТОК НЕЙРОБЛАСТОМЫ ЧЕЛОВЕКА SH-SY5Y В МОДЕЛИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА

Н.Ю.Роговская, И.Д.Курдюков, А.Н.Каминская, П.П. Бельтюков, В.Н. Бабаков
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

babakov@rihophe.ru

В нейробиологических исследованиях по изучению нейрональной дифференцировки, метаболизма, нейротоксичности, и функций, связанных с

нейродегенеративными процессами, широкое распространение получила клеточная линия нейробластомы человека SH-SY5Y. Индуцированное липополисахаридом (ЛПС) нейровоспаление оказывает серьезное влияние на некоторые аспекты центральной нервной системы (ЦНС), в том числе на когнитивную функцию, обучение, память, длину дендритов и нейрогенез. Сепсис, возникающий в результате гиперактивации системы врожденного иммунитета, приводит к массовому продуцированию провоспалительных цитокинов и хемокинов, что вызывает септический шок. Энцефалопатии часто сопровождают сепсис, поэтому разработка клеточной модели необходима для понимания причин развития энцефалопатий и нейродегенеративных заболеваний, а также определения мишеней для фармакологической коррекции этих состояний. В клеточной модели *in vitro* для изучения нейровоспаления использовали определение концентраций ключевых цитокинов и хемокинов в кондиционной среде клеток нейробластомы при действии липополисахарида из *Salmonella typhosa*, а также внутриклеточных событий, приводящих к изменению экспрессии цитокинового/хемокинового секрета – совокупности секретируемых регуляторных белков.

Клетки линии SH-SY5Y (ATCC, CRL-2266) культивировали в 6-луночном планшете, промывали на следующий день после пассажа, добавляли среду, содержащую ЛПС (10, 100 нг/мл, 1 мкг/мл), и инкубировали 4 дня с ежедневным отбором небольших аликвот кондиционной среды. Концентрации 48 цитокинов, хемокинов и фактора роста в кондиционных средах были проанализированы с использованием многопараметрической иммунофлуоресцентной технологии Luminex xMAP (Bio-Plex 200, Bio-Rad) и наборов Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex и 21-plex (Bio-Rad).

Изменение экспрессии генов цитокинов на уровне транскриптома, проводили с использованием панели RT² Profiler™ PCR Array Human Common Cytokines (PAHS-021Z, SABiosciences, Qiagen, США) согласно протоколам производителя. На один планшет наносили образцы кДНК, соответствующие 1 мкг тотальной РНК. Амплификацию и получение первичных данных (C₁) проводили на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) с использованием программы CFX Manager Software (Bio-Rad). Дальнейшую обработку результатов проводили в программной среде Microsoft Office Excel с использованием шаблона RT² Profiler PCR Array Data Analysis Template v4.0 (Qiagen, США) согласно протоколу производителя. Каждая группа (контроль, ЛПС в концентрациях 100 нг/мл и 1 мкг/мл) содержала три образца кДНК, соответствующих 1

мкг тотальной РНК клеток нейробластомы. Измерения уровня экспрессии генов проводили в независимых экспериментах (один образец кДНК соответствовал одному планшету панели RT² Profiler™ PCR Array).

С использованием многопараметрического иммунофлуоресцентного метода по технологии Luminex xMAP и набора MILLIPLEX MAP Multi-Pathway Magnetic Bead 9-Plex - Cell Signaling Multiplex Assay (Merk/Millipore) определяли содержание ключевых элементов внутриклеточных сигнальных каскадов, активированных фосфорилированием, в клеточных лизатах клеток нейробластомы SH-SY5Y через 30 мин после добавления ЛПС в концентрациях 10 нг/мл, 100 нг/мл и 1 мкг/мл в культуральную среду.

При действии ЛПС в кондиционной среде нейробластомы дозозависимым образом повышалась концентрация следующих цитокинов: IL6, IL8, IL15, IP10, MCP1, RANTES, VEGF. При действии ЛПС также происходила супрессия секреции ряда цитокинов и хемокинов в кондиционной среде по сравнению с контрольными клетками: IL1a, IL2, IL2Ra, IL3, IL4, IL9, IL10, IL12, IL16, IL17, IL18, IFN α 2, IFN γ , LIF, MCP3, TRAIL, TNF β , HGF, GRO α , MIG, SCF, STACK, NGF- β , PDGF- β , SCGF- β , SDF1a, MIF.

Методом ПЦР в реальном времени оценили изменение экспрессии на уровне РНК 84 генов цитокинов, хемокинов и факторов роста из клеток нейробластомы SH-SY5Y через 24 часа инкубации с ЛПС в концентрациях 100 нг/мл и 1 мкг/мл. Статистически значимые отличия от контроля выявлены после действия ЛПС в обеих концентрациях.

При добавлении в культуру нейробластомы ЛПС в концентрации 100 нг/мл отмечено статистически значимое увеличение уровня экспрессии более чем в три раза по гену IL8. При добавлении в культуру нейробластомы ЛПС в концентрации 1 мкг/мл статистически значимое увеличение уровня экспрессии более чем в три раза выявлено по 3 генам: IL8, TNF и IL1 β .

При определении внутриклеточных сигнальных каскадов, активированных липополисахаридом, установлено достоверное дозозависимое увеличение содержания фосфорилированной формы субъединицы p65 транскрипционного фактора NF- κ B (Ser 536) относительно контроля. Остальные 8 изученных сигнальных каскадов достоверно не активировались. Таким образом, запуск немедленного ответа при индукции воспаления посредством ЛПС в модели *in vitro* нейронов человека, главным образом, осуществляется посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B,

контролирующего экспрессию ключевых элементов воспаления, в том числе и таких генов как IL8, TNF и IL1B.

Следует отметить, что определение белковых продуктов цитокинового/хемокинового профиля с помощью технологии xMAP является более чувствительным методом анализа, чем используемый скрининговый метод анализа транскриптомной экспрессии генов цитокинов.

На основе полученных данных, можно предположить, что ключевым элементом, контролирующим изменение экспрессии генов при действии липополисахарида, является активация транскрипционного фактора NF-κB, реализуемого через нейрональные Toll-like рецепторы 4 типа, а NF-κB, в свою очередь, контролирует ключевые элементы цитокиновой сети – IL-1b, TNF-α, IL-8. Эти три цитокина приводят к заметному изменению цитокинового/хемокинового секрета клеток нейробластомы в течение 4 дней после однократного действия липополисахарида из *Salmonella typhosa*.

Изменение концентрации изучаемых белков определяет гуморальную регуляцию воспаления, а также взаимную регуляцию клеток различного происхождения в нейрональной ткани. Информация о взаимосвязях в цитокиновом профиле, секретлируемым нейрональными клетками, может быть полезна для разработки клеточных моделей в области нейроиммунологии, нейротоксикологии и определения патогенеза нейродегенеративных заболеваний. Подобные клеточные модели *in vitro* на клетках другого органного происхождения с определением цитокинового профиля целесообразно использовать для предсказания потенциальных иммуотоксических свойств ксенобиотиков различной природы.

СИНТЕЗ МОНООКСИГЕНАЗЫ CYP1A1 В СЕМЕННИКАХ МЫШЕЙ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

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 многих процессов развития организма и являющийся медиатором негативного воздействия ксенобиотиков на репродуктивную функцию [2]. Известными лигандами Ah рецептора являются полициклические ароматические углеводороды (ПАУ). При взаимодействии с ними рецептор индуцирует

транскрипцию генов семейства цитохрома P450. В частности ген P450 1A1 (CYP1A1), в котором закодирован микросомальный белок, участвующий в окислении ксенобиотиков [1].

Целью данной работы являлась проверка транскрипционной активности монооксигеназы CYP1A1 в семенниках мышей после введения токсиканта – доксорубицина. Доксорубицин относится к антрациклиновым антибиотикам, его молекула состоит из тетрациклического ядра, соединенного гликозидной связью с аминосахаром (рис. 1).

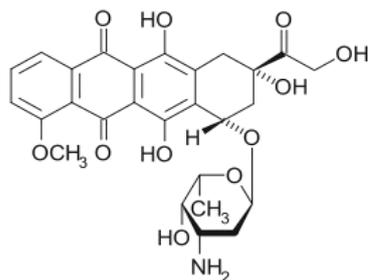


Рисунок 1. Химическая формула доксорубицина: C₂₇H₂₉NO₁₁

Самцам мыши линии C57Bl/6 вводили однократно внутривенно доксорубицин в дозе 10 мг/кг. После эвтаназии у мышей иссекали семенники для анализа на разных стадиях сперматогенеза (на 9, 27 и 36 сутки после введения препарата). Для каждого эксперимента забирали по три семенника.

Выделение тотальной РНК и синтез кДНК. Фракцию тотальной РНК из тканей выделяли фенол-хлороформным методом с использованием набора «РНК-Экстрэн» («Синтол», Россия) согласно инструкциям производителя. Для проведения реакции обратной транскрипции использовали 1,5 мкг тотальной РНК каждого образца. Реакцию проводили с помощью ревертазы MMLV-RT, которая входит в состав коммерческого набора «ОТ-1» («Синтол», Россия), согласно рекомендациям производителя. Для контроля примесей геномной ДНК, в одну из пробирок не добавляли фермент MMLV.

ПЦР в режиме реального времени. Для количественной оценки изменения уровня мРНК CYP1A1 проводили полимеразную цепную реакцию в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием реакционной смеси с интеркалирующим красителем SYBR «qPCRmix-HS SYBR» («Евроген», Россия) в амплификаторе с оптической системой CFX96 («Bio-Rad», США). Данные нормировали на ген домашнего хозяйства β-актина. В каждой пробирке смешивали по 13 мкл стерильной

воды, 5 мкл реакционной смеси, 2 мкл прямого и обратного праймера и по 3 мкл ДНК-матрицы (3 мкл воды в пробирке с отрицательным контролем).

Количественный анализ. Изменения экспрессии гена в тканях рассчитывали с помощью дельта-дельта Ct метода. Для этого для каждого образца в ходе реакции было определено значение Ct для гена-мишени CYP1A1 (gene of interest – GOI) и для гена домашнего хозяйства β-актина (housekeeping gene – НКГ). Затем для каждого образца была вычислена разница между этими значениями (ΔCt), и для подопытных, и для контрольных групп животных:

$$\Delta Ct (\text{control}) = Ct (\text{GOI})_{\text{control}} - Ct (\text{НКГ})_{\text{control}}$$

$$\Delta Ct (\text{experimental}) = Ct (\text{GOI})_{\text{experimental}} - Ct (\text{НКГ})_{\text{experimental}}$$

Затем вычислена разница между значениями ΔCt экспериментального и контрольного образца ($\Delta\Delta Ct$):

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct (\text{experimental}) - \Delta Ct (\text{control})$$

Значение $2^{(-\Delta\Delta Ct)}$ показывало во сколько раз изменилась экспрессия гена-мишени после воздействия препаратом по сравнению с контролем.

В таблице приведен расчет изменения экспрессии CYP1A1 (27 сутки).

Выявлено, что на 9 сутки после введения доксорубина в семенниках мышей наблюдалось резкое увеличение содержания мРНК CYP1A1, в среднем в 100,85 раз, по сравнению с контрольными образцами. На 27 сутки после введения препарата экспрессия монооксигеназы увеличивалась в 67,70 раз, и на 36 сутки это значение почти не изменялось и составляло в среднем 70,33 (по сравнению с контролем). На рисунках 2-4 представлены диаграммы изменения экспрессии исследуемого гена в тканях после затравки животных (данные представлены для образца №1) относительно контрольных образцов.

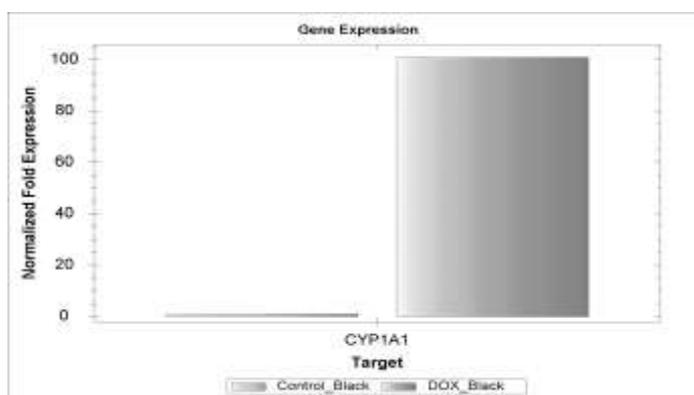


Рисунок 2. Изменение экспрессии гена CYP1A1 в семеннике мыши линии C57Bl/6 после воздействия доксорубином на 9 сутки.

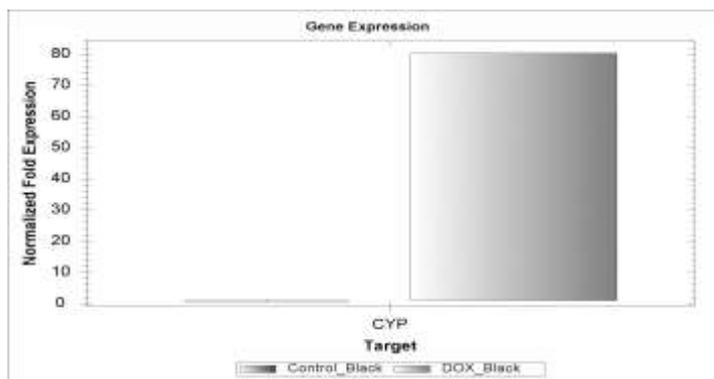


Рисунок 3. Изменение экспрессии гена CYP1A1 в семеннике мыши линии C57Bl/6 после воздействия доксорубицином на 27 сутки.

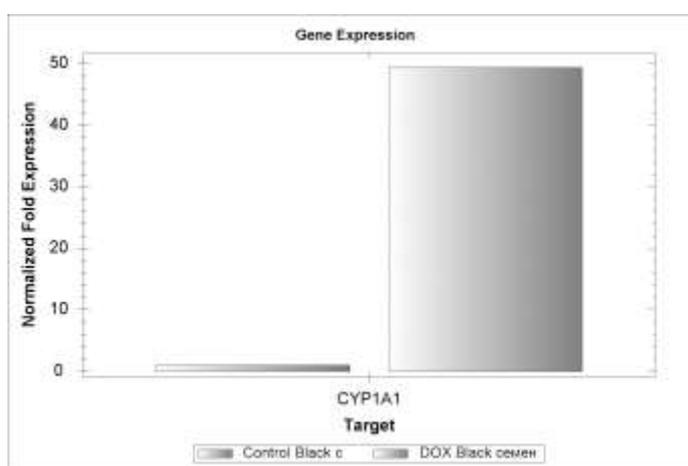


Рисунок 4. Изменение экспрессии гена CYP1A1 в семеннике мыши линии C57Bl/6 после воздействия доксорубицином на 36 сутки

Таблица – Расчет изменения экспрессии гена CYP1A1 в тканях семенника мыши линии C57Bl/6 на 27 сутки после введения доксорубицина

Контрольные образцы, семенники, C57Bl/6				Доксорубицин, семенники, C57Bl/6					
№ обр.	Значения Ct		ΔCt	№ обр.	Значения Ct		ΔCt	ΔΔCt	Изменение экспрессии CYP1A1
	CYP1A1	β-актин			CYP1A1	β-актин			
1	32,32	28,14	4,18	1	31,72	33,95	-2,23	-6,41	85,04
2	32,1	28,15	3,95	2	31,82	33,99	-2,17	-6,12	69,55
3	32,48	27,88	4,6	3	33,24	34,24	-1	-5,6	48,50
								средн. знач.	67,7

Полученные данные свидетельствуют о том, что доксорубицин, молекулы которого имеют циклическую структуру, напоминающую структуру ПАУ, также является лигандом Ah рецептора и способен индуцировать экспрессию гена

монооксигеназы CYP1A1. Индукцию транскрипции этого гена можно считать маркером при изучении токсических эффектов, проявляемых в репродуктивных органах.

Литература

1. 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
2. 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

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЭТИЛОВОГО СПИРТА НА ФОНЕ ВЛИЯНИЯ
ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Я.А. Степанов, А.Ю. Микшта, Л.П. Эрдниев, И.В. Мокшанов, Е.Ю. Андреева
ФГБУ «33 Центральный научно-исследовательский испытательный институт»

Министерства обороны РФ

yarespect@mail.ru

Этиловый спирт (этанол) является токсикантом нейродепримирующего действия с преимущественным влиянием на кору головного мозга. В России отравления этанолом и его суррогатами являются распространенными. Так, удельный вес смертельных исходов от отравлений этанолом в общей смертности от острой химической патологии достигает 50-60 % [1].

Черепно-мозговые травмы (ЧМТ) являются актуальной проблемой не только здравоохранения, но и общества в целом. Ежегодно число случаев ЧМТ в России составляет 1 млн. 200 тыс. значительная доля всех клинических форм травмы центральной нервной системы приходится на сотрясение и ушиб головного мозга, т. е. легкую и среднюю степени тяжести. Частота сочетанных с отравлением этанолом ЧМТ может достигать до 36 % от всех поступивших в нейрохирургические стационары [2].

Цель работы: оценить острую токсичность этанола для белых крыс по критерию летального действия на фоне влияния ЧМТ средней степени тяжести.

Задачи: моделирование ЧМТ средней степени тяжести на белых крысах; определение средней смертельной дозы этанола при внутрижелудочном введении на фоне ЧМТ средней степени тяжести и без травматических воздействий; расчет коэффициента изменения токсичности. В качестве токсикометрического параметра спирта определяли его среднюю смертельную дозу,

поскольку она представляет собой наиболее точную количественную характеристику токсичности вещества с минимальным значением 95 % доверительного интервала и несомненным оцениваемым эффектом – гибель животного. Выбор внутрижелудочной аппликации обусловлен ввиду наиболее вероятного пути поступления данного токсиканта. Раствор вводили с объемной долей спирта 40 %. Экспериментальных животных разделили на 2 группы: 1-я группа («этанол») для определения средней смертельной дозы этанола; 2-я группа («этанол+ЧМТ») для определения средней смертельной дозы этанола на фоне ЧМТ средней степени тяжести. Моделирование ЧМТ средней степени тяжести осуществляли посредством установки «Weight drop model». Животных 2-ой группы помещали в установку и сбрасывали на голову груз, массой 300 г, с расстояния 35 см после первых проявлений интоксикации этанолом (парез конечностей, атаксия).

Обобщенные экспериментальные данные представлены в таблице 1. Данные таблицы свидетельствуют о статистически значимом повышении токсичности этанола на фоне ЧМТ средней степени тяжести. Обращает на себя внимание изменение времени достижения летального эффекта. Для группы «этанол» среднее время гибели при воздействии 1 LD₅₀ составило 330±35 мин, для группы «этанол+ЧМТ» – 1094±93 мин (p≤0,05). Влияние ЧМТ средней степени тяжести оказалось достаточно для достижения летального эффекта интоксикации меньшими дозами этанола, вместе с тем выявлено достоверное увеличение времени наступления целевого эффекта в 3,3 раза.

Таблица – Определение средней смертельной дозы (LD₅₀) этанола для белых крыс на фоне черепно-мозговой травмы средней степени тяжести

Группы животных	Воздействующие дозы, мг/кг	Количество животных со смертельными эффектами	Общее количество животных	LD ₅₀ , мг/кг	Коэффициент изменения токсичности
Этанол	12	6	6	7,93 (6,71-10,21) S=1,29	3
	8	3	8		
	6	2	10		
	4	0	6		
Этанол+ЧМТ	8	5	6	2,76* (1,87-4,07) S=1,30	
	3	5	8		
	1	0	6		

* – различия с группой «этанол» статистически значимы по критерию Стьюдента при p≤0,05.

Таким образом, в настоящей работе проведена оценка острой токсичности этилового спирта для белых крыс на фоне ЧМТ. Установлено снижение средней

летальной дозы этанола при фоновом влиянии ЧМТ средней степени тяжести в 3 раза. Представляется актуальным дальнейшее изучение особенностей патогенеза и терапии данных сочетанных воздействий. Увеличение времени достижения летального эффекта этанола на фоне ЧМТ свидетельствует о более высокой вероятности своевременного купирования симптомов интоксикации.

Литература

1. Халютин М.А. Экспериментальная оценка эффективности применения пептидных препаратов при отравлении этиловым спиртом: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – 2015. – 20 с.
2. Михайленко А.А., Одинак М.М., Литвиненко И.В. и др. Неврологическая симптоматика в остром периоде сотрясения головного мозга // Неврологический журнал. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 29-36.

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИО-, ЦИТО- И ГЕНОТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ SiO₂ В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO

Л.В. Шабашева, Г.А. Протасова, Ю.А. Панферова, В.Б. Попов

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

gpech@fmbamail.ru

Разработан комплекс экспресс-методов оценки цито-, гено-, эмбриотоксической активности наночастиц (НЧ), включающий одновременное использование трех моделей: культур до- и постимплантационных зародышей мышей (стадии дробления – формирования бластоцисты, 1-5 дни развития), и крыс (формирование головного отростка – 30 пар сомитов, 9,5-11,5 дни развития), а также культуры лимфоцитов периферической крови человека. Основной целью явилась оценка цито-, гено-, эмбриотоксических свойств наночастиц SiO₂ в экспериментах in vitro.

В экспериментах использовали наночастицы SiO₂ размером 12 нм (Sigma-Aldrich). Для предотвращения агломерации предварительно суспензию обрабатывали ультразвуком, в дальнейшем в водную суспензию НЧ добавляли БСА в конечной концентрации 15,0 мкг/мл. НЧ вносили в культуральную среду в концентрациях 20, 100 и 200 мкг/мл. Для оценки эмбриотоксического потенциала НЧ дробящиеся зародыши мыши со стадии 2-х бластомеров культивировали в каплях среды под слоем парафинового масла (по 20 эмбрионов на каплю) с добавлением различных концентраций НЧ. Культивирование проводили в мультигазовом инкубаторе

(O₂/N₂/CO₂) в течение 72 ч. Постимплантационные эмбрионы крысы культивировали в течение 48 ч в инкубаторе CO₂ со стадии 2-4 пар сомитов до стадии 30 сомитов при добавлении в культуральную среду суспензий НЧ SiO₂ в концентрациях 20-200 мкг/мл [5]. Оценку экспрессии генов, связанных с формированием у эмбрионов нервной трубки и ее дефектов, проводили методом количественной ПЦР с использованием наборов праймеров RT2-qPCR Assay SYBR Green I (Sabioscience, Qiagen) с нормированием по гену 18S рРНК. В качестве маркеров были выбраны гены, связанные с формированием нервной трубки у эмбрионов крысы начальных стадий органогенеза: bmp2 и bmp4 (bone morphogenetic proteins 2 and 4, костный морфогенетический фактор 2 и 4), ssh (sonic hedgehog), tulp3 (tubby-like protein 3, ингибитор ssh, регулятор сигналинга), neurog1 (neurogenin-1, нейрогенин-1). Нарушения экспрессии этих генов приводят к появлению морфогенетических дефектов краниофациального отдела.

Цито- и генотоксические эффекты НЧ оценивали в культуре лимфоцитов периферической крови человека (72 ч) в условиях цитокинетического блока (внесение цитохалазина В) [3] и с помощью метода щелочного геля электрофореза единичных клеток ДНК-комета [2]. Статистическую обработку материала проводили на основе множественных сравнений средних значений, используя тест Бартлета, предварительно оценивали однородность дисперсий в изучаемых выборках. При подтверждении однородности использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующей коррекцией уровней различий между контролем и подопытными группами по t-тесту Бонферрони или q-тесту Даннета; при отсутствии однородности дисперсий для сравнения средних величин в группах применяли непараметрический критерий Крускала-Уоллиса с коррекцией по тесту Данна [4]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные обрабатывали в статистической компьютерной программе Prizm 5 (GraphPad, США).

Внесение наночастиц диоксида кремния в концентрациях 200, 100 мкг/мл вызывало единичную гибель доимплантационных эмбрионов и торможение их развития. Изменения у развивающихся эмбрионов после воздействия НЧ в максимальных концентрациях были однотипными как по характеру, так и по интенсивности проявлений. НЧ вызывали торможение темпов дробления зародышей, что приводило к уменьшению общей клеточной массы к концу культивирования в 1,3 раза по отношению к контролю ($p < 0,01$, $p < 0,001$). Количество сформированных бластоцист через 72 часа культивирования, число бластоцист, находившихся в процессе хетчинга было одинаково при действии обеих концентраций НЧ ($p \geq 0,05$).

Снижение концентрации наночастиц SiO₂ до 20 мкг/мл не повлияло на развитие доимплантационных эмбрионов мыши.

При культивировании эмбрионов крысы начальных стадий органогенеза в среде, содержащей НЧ SiO₂ в концентрациях 20, 100 или 200 мкг/мл, эмбриолетальный эффект не отмечен, однако, концентрация 200 мкг/мл вызывала ряд структурных (дизрафия нервной трубки, деформация головного мозга, редукция больших полушарий, микро- и анофтальмия; нарушение осевого вращения) и динамических (отёчные изменения головы и перикарда, кровоизлияния в головной мозг и хвостовую почку) патологических изменений. Отмечено также общее торможение морфогенеза эмбрионов (замедление сомитогенеза, уменьшение кранио-каудального размера и содержания общего белка. Оценка экспрессии генов показала, что при добавлении в культуральную среду НЧ в концентрациях 100 и 200 мкг/мл происходила активация экспрессии нейрогенина-1 на уровне транскрипции (в 6,77 и 5,1 раз соответственно); уровни экспрессии прочих генов, ассоциированных с нейрональной дифференцировкой и формированием нервной трубки, значительно не изменялась. Активация нейрогенина возможно связана с нарушениями развития нервной трубки, однако это требует дополнительных исследований.

НЧ SiO₂ в концентрациях 100 и 200 мкг/мл не индуцировали цито- и генотоксические эффекты в культуре лимфоцитов периферической крови человека (частота пикнозов, апоптозов, количество микроядер не отличалась от контроля). Однако внесение НЧ SiO₂ в изучаемых концентрациях в культуру лимфоцитов повлияло на увеличение частоты двух, трех и четырехядерных клеток ($p < 0,05$, $p < 0,01$ и $p < 0,001$). Пролиферативный индекс (Cytokinesis block proliferation index) так же выявил статистически значимое увеличение скорости пролиферации клеток ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Эти показатели характеризуют неспецифические генетические изменения, связанные, тем не менее, с опухолевой трансформацией клетки. Данное предположение находит подтверждение в работах ряда авторов [1] и подлежит дальнейшему изучению.

Для регистрации первичных повреждений ДНК в лимфоцитах крови человека после воздействия НЧ SiO₂ применялся метод ДНК-комет. В качестве показателя повреждения ДНК клетки использовали процентное содержание ДНК в хвосте кометы.

Внесение НЧ в концентрации 200 мкг/мл и 100 мкг/мл в культуру лимфоцитов и последующая инкубация клеток в течение 3 часов не выявила статистически значимых различий ни в одной из изученных концентраций. НЧ SiO₂ не продуцировали видимых повреждений ДНК в культуре лимфоцитов периферической крови человека.

Таким образом, комплексный подход к экспресс-оценке НЧ SiO₂ позволил выявить патогенное (дисморфогенное) влияние НЧ в концентрациях 100 и 200 мкг/мл на процессы раннего эмбрионального развития (дробление, формирование бластоцисты, начальный органогенез). Используемые в культуре лимфоцитов периферической крови человека цитогенетические методы (микроядерный тест с блоком цитокинеза, метод щелочного гель-электрофореза изолированных клеток (DNA-comet assay) показали отсутствие цито-, гено-, мутагенной активности НЧ SiO₂ в изучаемых концентрациях.

Литература

1. Ингель Ф. И. Перспективы использования микроядерного теста на лимфоцитах крови человека, культивируемых в условиях цитокинетического блока // Экологическая генетика – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 11–19.
2. Методические рекомендации по оценке генотоксических свойств методом ДНК-комет in vitro // А.Д. Дурнев, А.К. Жанатаев и др. – М. – 2010. – С. 15.
3. Fenech M. Cytokinesis-block micronucleus cytome assay // Nature Protocols. – 2007. – Vol. 2. – N. 5. – P. 1084–1104.
4. Glantz S.A. Primer of Biostatistics / 3-d ed., McGraw-Hill, Inc. – NY-Toronto, – 1992. – P. 1–440.
5. Popov V., Protasova G. In vitro embryotoxicity testing // Reproductive and Developmental Toxicology. – 2011. – P. 147–157.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СПЕРМАТОЗОИДОВ В ЭПИДИДИМИСАХ САМЦОВ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НИТРАТА ГИДРОКСИЛАММОНИЯ

Л.В. Шабашева, Г.А. Протасова, В.Б. Попов

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

gpech@fmbamail.ru

В настоящее время несимметричный 1,1-диметилгидразин (НДМГ) широко применяется как компонент ракетного топлива. Гидразин обладает высокой токсичностью при любых путях поступления в организм, оказывая политропное действие на организм человека и экспериментальных животных и обладает гепатотропными, гемолитическими, нейротропными, эмбрио-, гонадо-, мутагенными и канцерогенными свойствами [3, 4]. В соответствии с ГОСТ 12.1.005-76 является веществом 1-го класса опасности [5]. Высокая токсичность НДМГ принуждает к

поиску новых компонентов для разработки ракетных топлив. В этой области представляют интерес растворы на основе нитрата гидроксиламмония (НГА), в частности, водно-метаноловый раствор НГА, как альтернатива широко распространенному гидразину для двигателей с управляемой тягой, что предполагает необходимость исследования его токсического потенциала.

Основной целью нашей работы явилась оценка влияния раствора НГА на сперматогенез крыс, в частности на функциональное состояние сперматозоидов эпидидимиса. Для этого самцам крыс подопытных групп ежедневно, перорально в течение 30 дней вводили раствор НГА в дозах 2,5 мг/кг, 0,5 мг/кг и 0,1 мг/кг. По окончании введения, животных подвергали эвтаназии с использованием камеры с CO_2 , после чего проводили забор семенников и эпидидимисов с определением массы животных, семенников и эпидидимисов.

Для оценки влияния раствора НГА на сперматозоиды эпидидимиса и их функциональное состояние левый эпидидимис самцов каждой группы разрезали продольно, содержимое перемешивали в течение 2 мин в 2 мл физиологического раствора. Часть полученной суспензии вносили в камеру Горяева и в пяти больших квадратах оценивали общее количество сперматозоидов, а также число подвижных и неподвижных форм. Другую часть суспензии использовали для оценки времени подвижности сперматозоидов (в минутах) [1].

Статистическую обработку материала проводили на основе парных или множественных сравнений данных различных групп. Парные сравнения производили, используя t-критерий Стьюдента. При проведении множественных сравнений, используя тест Бартлета, предварительно оценивали однородность дисперсий в изучаемых выборках. При подтверждении однородности использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующей коррекцией уровней различий между контролем и подопытными группами по t-тесту Бонферрони или q-тесту Даннета; при отсутствии однородности дисперсий для сравнения средних величин в группах применяли непараметрический критерий Крускала-Уоллиса с коррекцией по тесту Данна. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные обрабатывали в статистической компьютерной программе Prism 5 (GraphPad, США) [2].

Оценку состояния мужских гонад после воздействия НГА проводили, основываясь на анализе весовых показателей семенников, эпидидимисов, изучении количественного состава сперматозоидов и их функциональной активности. После 30-дневного воздействия раствором НГА в дозах 0,1, 0,5, 2,5 мг/кг изменений массы тела

самцов не наблюдалось. Весовые показатели правых, левых семенников и эпидидимисов, суммарные и удельные (приведенные к единице массы органа) весовые показатели, отношение их к массе тела животных статистически значимо не отличались от значений в контроле.

Экспресс-анализ численности эпидидимиальных сперматозоидов в аликвотах свежеприготовленной суспензии после воздействия НГА в изучаемых дозах, не выявил снижения в численности сперматозоидов эпидидимиса, но показал значимое увеличение числа сперматозоидов на грамм ткани органа в группе, получавшей дозу вещества 0,5 мг/кг ($p < 0,05$).

Также отмечалось влияние НГА на время подвижности сперматозоидов в группах, получавших дозу 0,5 и 2,5 мг/кг. Длительность сохранения подвижности сперматозоидов в обеих группах была статистически снижена ($p < 0,001$, $p < 0,05$) относительно контрольных значений (таблица). Другие показатели жизнеспособности сперматозоидов эпидидимиса соответствовали норме.

Таблица – Оценка влияния НГА на функциональное состояние сперматозоидов в эпидидимисах крысы

Доза препарата мг/кг	К	0,1 мг/кг	0,5 мг/кг	2,5 мг/кг
Количество сперматозоидов				
10^6 / эпидидимис	141,0	154,3	169,0	152,3
$\pm m$	8,4	6,6	10,6	4,9
$\times 10^6$ / г ткани	223,1	244,2	275,1*	249,9
$\pm m$	9,2	10,0	15,7	14,0
Количество сперматид				
10^6 / эпидидимис	3,7	3,3	4,3	2,7
$\pm m$	0,6	1,4	1,7	0,7
$\times 10^6$ / г ткани	5,8	5,6	7,3	4,3
$\pm m$	1,0	2,7	2,9	1,1
Количество подвижных сперматозоидов	61,9	72,9	64,1	70,8
%	2,7	2,4	5,1	4,5
$\pm m$				
Время подвижности сперматозоидов	141,7	128,3	74,2***	110,8*
мин	6,0	3,1	3,3	4,2
$\pm m$				

Таким образом, оценка состояния мужских гонад после месячного перорального введения раствора НГА в дозах 0,1, 0,5 и 2,5 мг/кг не показала каких либо отклонений от контрольных значений в весовых показателях массы тела самцов, их семенников и эпидидимисов. Функциональное состояние сперматозоидов эпидидимиса после воздействия раствора НГА в перечисленных дозах не выявило существенных отклонений в большинстве изученных показателей (общей численности, времени подвижности, жизнеспособности), за исключением влияния препарата в дозе 0,5 и 2,5 мг/кг на время подвижности сперматозоидов. О значимости снижения этого показателя можно судить только после проведения интегральной оценки состояния репродуктивной функции подопытных самцов. Так как только исследования их фертильности, включающие оценку способности спариваться с интактными самками, способности вызывать у них беременность и, в итоге, продуцировать жизнеспособное потомство, являются основными показателями нарушения сперматогенеза.

Литература

1. МР «Методы экспериментального исследования по установлению порогов действия промышленных ядов на генеративную функцию с целью гигиенического нормирования» / Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. и др. – М 1978. – С. 35
2. Glantz S.A. Primer of Biostatistics / 3-d ed., McGraw-Hill, Inc. – NY-Toronto. – 1992. – P. 440.
3. Petersen P., Bredahl E., Lauritsen O. Examination of the liver in personnel working with liquid rocket propellant // Brit. J. Industr. Med. – 1970. – V. 27. – P. 141–143.
4. Smith E.B. Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin / E.B. Smith, D.A. Clark // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 1971. – V. 18. – P. 649-652.
5. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated risk information system (IRIS) on 1,1-dimethylhydrazine. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development. Cincinnati. – 1993.

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ОБЪЕКТЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

И.Е. Шкаева

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

gpech@fmbamail.ru

Загрязнение окружающей среды химическими веществами является транснациональной проблемой. Эффективная профилактика вредного воздействия

ксенобиотиков на человека неразрывно связана с оценкой их опасности. В настоящее время интенсивно внедряется Руководство Р 1.2.3156-13 «Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека», «Классификация опасности химической продукции» [1], разработанное в соответствии с зарубежными требованиями к классификации и маркировки химических веществ и включающее 5 классов опасности (смертельно при проглатывании, попадании на кожу – 1 и 2 классы, токсично при проглатывании, попадании на кожу, вредно при проглатывании, попадании на кожу, может быть вредно при проглатывании, попадании на кожу).

Одновременно в России используется 3 основных классификации опасности химических веществ [3, 4, 5], для различных объектов окружающей среды, утвержденные на государственном уровне (для воздуха рабочей зоны – ГОСТ 12.1.007. – 76, для атмосферного воздуха – МУ № 4681-88, для воды водных объектов – МУ 2.1.5.720-98), в соответствии с которыми все химические соединения разделяются на 4 класса опасности (чрезвычайно опасные, высоко опасные, умеренно опасные, мало опасные). Существенно различается и методология обоснования класса опасности веществ в «Руководстве...» и «МУ...». Для гармонизации используемых классификаций целесообразно рассмотреть методологию определения класса опасности химических веществ.

Общим принципом методологии оценки опасности в России является использование комплекса показателей токсичности (DL_{50} в/ж, DL_{50} н/к, CL_{50} , Lim_{ac} , Lim_{ch}) и опасности ($KBIO_{ac}$, Z_{ac} , Z_{ch} , Z_{biol} , Z_{spec}). При этом для каждого объекта окружающей среды методология определения класса опасности имеет свои особенности, что связано с особенностями проявления вредного воздействия вещества в данной среде. Так, для определения класса опасности вещества в воздухе рабочей зоны используются 7 показателей токсичности и опасности (таблица 1).

Согласно ГОСТу 12.1.007-76 класс опасности устанавливается по показателю, соответствующему минимальной из полученных величин. В соответствии с данным принципом в воздухе рабочей зоны обоснованы классы опасности для более 2500 химических соединений.

В атмосферном воздухе населенных мест класс опасности вредных веществ определяется с использованием 8 показателей и расчетом весовых коэффициентов каждого показателя величины интегрального показателя опасности (таблица 2). В атмосферном воздухе населенных мест установлены классы опасности с утверждением в законодательном порядке для более 1600 химических соединений.

Таблица 1 – Критерии классификации опасности вредных веществ, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76

Показатели	Класс опасности			
	1	11	111	1V
ПДК р.з., мг/м ³	< 0,1	0,1 - 1,0	1,1 - 10,0	> 10,0
DL ₅₀ в/ж, мг/кг	< 15	15 - 150	151 - 5000	>5000
DL ₅₀ н/к, мг/кг	<< 100	100 - 500	501 - 2500	> 2500
CL ₅₀ , мг/м ³	< 500	500 - 5000	5001-50000	> 50000
КВНОас	> 300	300 - 30	29 - 3	< 3
Z _{ас} , CL ₅₀ /Lim _{ас}	< 6,0	6,0 - 18,0	18,1 - 54,0	> 54,0
Z _{сh} , Lim _{ас} /Lim _{сh}	> 10,0	10,0 - 5,0	4,9 - 2,5	< 2,5

Таблица 2 – Параметры токсикометрии, используемые для определения интегрального показателя опасности и класса опасности веществ

Показатели	№, j	Вес j	Количественные критерии класса опасности			
			1	2	3	4
CL ₅₀	1	0,5	<500	500 – 5000	5001 – 50000	>50000
DL ₅₀	2	0,5	<15	15 – 150	151 – 1500	>1500
Z _{ас}	3	0,75	<6	6 – 18	18,1 – 54	>54
Z _{сh}	4	1,25	>625	625 – 126	125 – 25	<25
Z _{biol}	5	1,25	>50000	50000 – 5001	5000 – 500	<500
Z _{spec}	6	1,25	>9	9 – 3,1	3 – 1,0	<1,0
Lim _{сh}	7	1,0	<0,01	0,01 – 0,1	0,11 – 1,0	>1,0
МНК	8	1,0	<0,001	0,001 – 0,01	0,011 – 0,5	>0,5

В воде водных объектов определение класса опасности проводится в соответствии с МУ 2.1.5.720-98 с использованием 5 основных параметров, учитывающих особенности оценки вредного воздействия веществ при загрязнении этой среды (таблица 3). В соответствии с данной методологией установлены и утверждены на государственном уровне классы опасности для более 1400 химических соединений, загрязняющих воду водных объектов.

Классификация опасности, изложенная в Руководстве Р 1.2.3156-13, позволяет определять класс опасности химических соединений с учетом специфического действия на организм (раздражающее и прижигающее, сенсибилизирующее, мутагенное, эмбриотоксическое, онкогенное и др.). Впервые в России представлены классификации смесей химических веществ, что является несомненным достоинством.

Однако в случае отсутствия специфических эффектов, класс опасности вещества определяется исходя только из 2 показателей токсичности (CL_{50} и DL_{50}), что может привести к ошибочному выводу.

Таблица 3 – Показатели, используемые для определения класса опасности вредных веществ, загрязняющих воду водных объектов

Критерий	Класс опасности. Количественные критерии			
	1	2	3	4
$PK_{xp}/PK_{орг} (PK_{сан})$	-	<10	10-100	>100
$PK_{xp}, \text{ мг/л} (Lim_{ch})$	<0,01	0,01-1,0	1,0-100	>100
$DL_{50}/ПД_{xp} (Z_{биол})$	> 10^5	$10^5 \rightarrow 10^4$	10^4-10^3	< 10^3
$ПД_{общ}/ПД_{отд} (Z_{спес})$	>10	4-10	1-3	0,1-1
Стабильность	>30 суток	1-30 суток	1-24 часа	<60 мин

Во избежание несогласованности в процессе обоснования класса опасности ксенобиотиков целесообразно использовать Руководство Р 1.2.3156-13 преимущественно для опасности смесей веществ, а также химических соединений, обладающих специфическими эффектами. Применительно к химическим веществам, обладающим общетоксическим эффектом, необходимо руководствоваться классификациями, разработанными для каждого из объектов (воздух рабочей зоны, атмосферный воздух населенных мест, вода водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования), с учетом их особенностей.

Литература

1. Руководство Р 1.2.3156-13. Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 639 с.
2. ГОСТ 32419-2013. Классификация опасности химической продукции. Общие требования. – М.: Стандартинформ, 2014. – 25 с.
3. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – М., 1977. – 7 с.
4. Методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест (№4681-88). – М., 1989. – 110 с.

5 Методические указания по обоснованию гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования: МУ 2.1.5.720-98. – М., 1998. – 45 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

РЕНТГЕНОСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ГАММА-БУТИРОБЕТАИНА ГИДРОХЛОРИДА

В.В. Абзианидзе, Н.Н. Мартинович, Д.В. Криворотов, В.А. Кузнецов

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

vvavv@mail.ru

L-Карнитин, открытый в мышечной ткани в 1905 году В.С. Гулевичем и профессором Харьковского университета Р.П. Кримбергом, отвечает за перенос длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии, что обуславливает его важную роль в энергопродукции при физической деятельности [1]. Биологическим предшественником L-карнитина в организме человека является γ -бутиробетаин. В тоже время, взгляд на фармакологию γ -бутиробетаина до сих пор не сформирован в полной мере. Первоначально γ -бутиробетаин был characterized как токсическое вещество, ускоряющее дыхание, вызывающее саливацию и лакримацию, расширение зрачков, сужение сосудов и остановку сердца в диастоле [4].

Позже было показано, что γ -бутиробетаин является исключительно малотоксичным веществом ($LD_{50} > 7000 \text{ mg/kg}$) [5]. Сообщалось, что γ -бутиробетаин является веществом, подобным ацетилхолину, но с пролонгированным действием [2], в дальнейшем, однако, авторы сообщили, что по ошибке в опытах был использован метиловый эфир γ -бутиробетаина, который действительно обладает холинергическими свойствами. Сам же γ -бутиробетаин был охарактеризован ими как фармакологически инертное вещество [3].

Таким образом, большинство разногласий в взглядах на фармакологические свойства γ -бутиробетаина обусловлено ошибками химико-аналитического описания объекта токсикологического исследования. Действительно, его химический синтез в разных условиях приводит к получению продуктов значительно различающиеся по своим токсикологическим характеристикам (γ -бутиробетаин, его эфиры, их соли). В отсутствии адекватных методов оценки строения получаемых соединений возможны ошибки в соотнесении биологических свойств с конкретным соединением, что и было показано.

Так как γ -бутиробетаин в последние десятилетия представляется перспективным компонентом фармакологических средств, нами был выполнен синтез γ -бутиробетаина новым способом с его выделением в виде гидрохлорида (рисунок).

Впервые проведено описание полученного кристаллического продукта методом рентгено-структурного анализа (РСА), как способа дающего наиболее точные данные о строении синтезированного вещества.

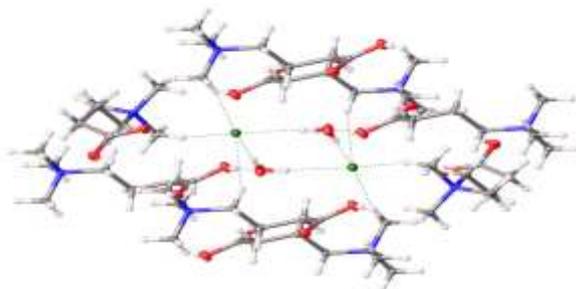


Рисунок. Структура кристаллов γ -бутиробетайна гидрохлорида.

Полученные рентгено-структурные данные в совокупности с данными ядерного-магнитного резонанса на ядрах ^1H и ^{13}C позволяют однозначно характеризовать полученный продукт как гидрат γ -бутиробетайна гидрохлорида. Таким образом, данный продукт полностью отвечает дальнейшим задачам изучения его токсикологических и фармакологических свойств.

Литература

1. Кузин В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 10. – С. 5–9 .
2. Hosein E.A., McLennan H. Pharmacological action of γ -butyrobetaine. Nature. – 1959. – V. 183. – P. 328–329.
3. Hosein E.A., Proulx P. Isolation and probable functions of betaine esters in brain metabolism. Nature 1960. – V. 187. – P. 321–322.
4. Linneweh W., Z. Physiologie und Chemie der Muskelbasen γ -Butyrobetain, Crotonbetain und Carnitin // Physiol. Chem. – 1929. – V. 42. – P. 181.
5. Rotzsch W., Lorenz I., Strack E. On the toxicity of carnitine and some related substances // Acta biol.Med.Ger. – 1959. V. 3. – P. 28–36.

ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ПЕРЕДОЗИРОВКЕ ЦЕНТРАЛЬНЫМИ α_2 -АДРЕНОМИМЕТИКАМИ

О.И. Алешина, М.А. Юдин, Н.Г. Венгерович.

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

olga.aleschina1981@yandex.ru

С момента синтеза селективных и управляемых агонистов центральных α_2 -адренорецепторов препараты этого ряда все чаще находят применение в комплексной анестезии в пери- и послеоперационном периоде, обеспечивая воздействие на системы ноци- и антиноцицепции. Являясь центральными симпатолитиками, они стабилизируют гемодинамику, снижают потребность в ингаляционных анестетиках и опиоидах, оказывают седативный, анксиолитический и анальгетический эффект.

Действие α_2 -адреномиметиков на сердечно-сосудистую систему включает в себя периферический и центральный компоненты, которые довольно подробно исследованы на уровне терапевтических доз. Однако до сих пор остается не установленным механизм реакций сердечно-сосудистой системы на применение α_2 -адреномиметиков в дозах, превышающих терапевтические.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей реактивности сердечно-сосудистой системы при применении дексмедетомидина в дозе, вызывающей глубокую седацию.

Эксперименты выполнены на 60 белых нелинейных крысах-самцах массой 200-240 г в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (2012) и «Правилами лабораторной практики» (2010). Исследования реактивности сердечно-сосудистой системы проводили после однократного внутривенного введения дексмедетомидина в дозе 0,3 мг/кг. В предварительных экспериментах установлено, что дексмедетомидин в такой дозе обеспечивает длительную глубокую седацию и сопровождается собственным анальгетическим действием.

Параметры сердечно-сосудистой системы регистрировали с использованием компьютерного электрокардиографа «ecgTUNNEL» с программным обеспечением ecgAuto 3.1 (Emka Technologies), Франция. Регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) осуществляли при фиксации конечностей крыс на электродах-пластинах. Параметры артериального давления регистрировали с помощью компьютерного 4-х канального контроллера «CODA» (Kent Scientific, США). Измерение проводили волюметрическим методом с помощью специальных датчиков, фиксирующих интенсивность потока и объем крови в хвосте. Данные регистрировали после акклиматизационного цикла из 5 измерений.

Статистический анализ выполняли с помощью пакета Statistica 12. Критическое значение уровня статистической значимости принимали равным 0,05. Для проверки

нормальности распределения использовали критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения центральных параметров групп использовали непараметрические методы (критерии Уилкоксона и Краскела-Уоллиса). Группы оценивали по медиане и интерквартильной широте признаков (Med [Q25; Q75]).

В результате исследований выявлено, что однократное внутривенное введение дексмедетомидина в дозе 0,3 мг/кг вызывает брадикардию со статистически значимым снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), начиная с пятой минуты наблюдения.

В этот срок по данным ЭКГ регистрировали ускорение проведения импульса по проводящей системе миокарда (уменьшение продолжительности комплекса QRS), уменьшение комплекса QT, что может свидетельствовать об уменьшении рефрактерного периода. К 60 минуте наблюдения восстановления сердечного ритма не наблюдали, ЧСС была на 55% ниже исходных значений.

На фоне замедления сердечного ритма регистрировали кратковременное повышение систолического артериального давления (САД) на 6% относительно фоновых показателей в первые 10 минут наблюдения. К 60 минуте наблюдения артериальное давление постепенно снижалось и составило 90,5% от исходных значений. Значения диастолического артериального давления (ДАД) в среднем было на 10% ниже фоновых показателей на протяжении всего периода наблюдения.

Изменение гемодинамики характеризовалось резким снижением значений минутного объема кровотока (МОК), начиная с первой минуты наблюдения (снижение на 69,8%) и до 60 минуты (на 44,7% ниже фона), что могло быть следствием снижения сократимости и замедления сердечного ритма.

При расчете ударного объема (УО) сердца, (отношение МОК к ЧСС) установлено отсутствие значимых расстройств гемодинамики. Расчетные данные сердечного индекса до и после применения дексмедетомидина в дозе 0,3 мг/кг, существенно не отличались, что указывало на компенсацию процессов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, показано, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызванные введением дексмедетомидина в дозе 0,3 мг/кг, не приводят к развитию жизнеугрожающих состояний и тяжелых нарушений с ее стороны, что позволяет рассматривать препарат в качестве безопасного средства в схемах не только комплексной анестезии и аналгезии, но и в качестве самостоятельного средства для внутривенного наркоза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
КОНЦЕНТРАЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ В МОЧЕ КРЫС ПРИ ДЖЕТЛАГЕ

Е.Г. Батоцыренова, Е.Х.Жиляева, Т.А. Кострова, С.В. Степанов

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

gilyaev26@gmail.com

Смена часового пояса (джетлаг) оказывает воздействие на физическую работоспособность [1], уменьшение концентрации внимания и нормализацию суточных биоритмов. Джетлаг является закономерной основой для возникновения стресса [2]. В современном мире огромное количество людей сталкиваются с проблемой джетлага: путешествующие (собственно джетлаг), работники ночных и суточных смен (социальный джетлаг) [3]. В связи с этим фармакологическая коррекция джетлага является актуальной проблемой.

Для коррекции циркадианных ритмов были использованы δ -сон индуцирующий пептид (ДСИП), мелатонин и аналог мелатонина (АМ).

Эксперимент был проведен на 33 беспородных крысах-самцах, весом 200-220 г. Крысы были разделены на 5 групп: интактная, первая опытная группа – животные, находившиеся в условиях джетлага и не получавшие фармакологической коррекции (контрольная), вторая и третья опытные группы – животные, находившиеся в условиях джетлага и получавшие интраназально препарат ДСИП – по 150 и 300 мкг/кг массы тела соответственно. В четвертой и пятой опытных группах – животные, находившиеся в условиях джетлага, получали в качестве фармакологической коррекции мелатонин и АМ (вводились подкожно) по 10 мкг/кг массы тела.

Для сбора мочи животные были помещены в метаболические клетки. Сбор мочи осуществлялся до проведения опыта (фоновые показатели) и после джетлага. Для проведения исследования по определению концентрации катехоламинов моча животных была очищена по методике, предлагаемой компанией Chromsystems. Измерение концентраций катехоламинов (адреналин, норадреналин и дофамина) в моче было проведено на жидкостном хроматографе «SHIMADSU» с электрохимической ячейкой.

В результате исследований было выявлено, что по сравнению с фоновыми показателями в первой опытной группе без фармкоррекции концентрация норадреналина в моче увеличилась в 3,5 раза, концентрация адреналина – в 3,3 раза, концентрация дофамина – в 3 раза. В опытной группе, получавшей АМ, концентрация

норадреналина в моче увеличилась в 1,9 раза по сравнению с фоновыми показателями ($p < 0,05$).

В опытной группе, получавших ДСИП в дозе 150 мкг/кг, концентрация норадреналина на 78 % меньше, а в группе, получавших ДСИП в дозе 300 мкг/кг – на 60 % меньше по сравнению с аналогичным показателем из первой опытной группы. В группе животных, получавших аналог мелатонина, концентрация норадреналина на 32 % меньше по сравнению с показателем контрольной группы ($p < 0,05$). В группе животных, получавших мелатонин, концентрация норадреналина на 36 % меньше по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Аналогичные изменения были отмечены при измерении концентрации адреналина в моче экспериментальных животных. В опытной группе, получавших ДСИП в дозах 150 мкг/кг и 300 мкг/кг концентрация адреналина была ниже на 83 % и на 69 % соответственно. В опытной группе, получавшей АМ, концентрация адреналина на 59 % ниже по сравнению с аналогичным показателем из контрольной группы ($p < 0,05$). В группе животных, получавших мелатонин, концентрация адреналина – ниже на 47 % по сравнению с показателем контрольной группы.

Концентрация дофамина в моче в группе ДСИП 300 мкг/кг была на 67 % ниже, чем в контрольной группе без фармакологической коррекции.

Таким образом, использование препаратов ДСИП и АМ оказали значимое антистрессорное воздействие на крыс в условиях джетлага.

Литература

1. Кашуро В.А., Батоцыренова Е.Г. и др. Влияние десинхроноза на изменение активности фофоенолпируваткарбокскиназы // Актуальные проблемы диагностики, профилактики и лечения профессионально обусловленных заболеваний: Материалы III Всероссийской научно-практической конференции. – 2015. – С. 154-156.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. и др. Изменение показателей энергетического обмена в условиях десинхроноза // Научные труды V Съезда физиологов СНГ, V Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. – 2016. – С. 182.
3. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А. и др. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленном периоде в условиях десинхроноза // Окислительный стресс в психиатрии и неврологии: Всероссийская конференция с международным участием. – 2016. – С. 19-20.

ВЛИЯНИЕ ДИМЕТПРАМИДА СУКЦИНАТА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ
АКТИВНОСТЬ ГЛАДКИХ МЫШЦ ТОЩЕЙ КИШКИ

Д.В. Бобков, С.Г. Петунов, Д.С. Лаптев, Д.В. Криворотов, С.А. Дулов., А.С. Радилов

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

bdv21@yandex.ru

Разработка фармакологических препаратов, купирующих тошноту и рвоту (наиболее тяжелые первичные реакции при химическом и лучевом поражении), представляет собой актуальную задачу в целях эффективной реализации планов мероприятий по защите населения в случае аварийных ситуаций.

Целью исследования было изучение влияния синтезированного ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России диметпрамида сукцината (ДМПс) на спонтанную и вызванную сократительную функцию гладких мышц тонкой кишки нелинейных белых крыс. Исследование выполняли в изометрических условиях на установке OrganBath System (Panlab, Испания).

Установлено, что ДМПс оказывает обратимое дозозависимое угнетающее действие на спонтанную и вызванную сократительную активность гладкой мускулатуры тощей кишки. Так, тонус миоцитов в присутствии 1×10^{-5} - 1×10^{-3} М ДМПс снижался на 9-26%, пропульсивная активность сегментов кишки уменьшалась на 19-51% соответственно. Вне зависимости от используемой концентрации ДМПс угнетение моторики кишки было полностью обратимым. Стимулирующий эффект ацетилхолина (АХ) на гладкие мышцы (увеличение тонуса в интактных сегментах кишки на 190%) в присутствии ДМПс также снижался: в присутствии ДМПс 1×10^{-5} М – увеличение тонуса составило 126%, в концентрации 1×10^{-4} М – 50% по сравнению с фоновыми значениями. При использовании ДМПс в концентрации 1×10^{-3} М стимулирующий эффект АХ полностью отсутствовал. Схожим образом изменялась фазная активность, вызванная АХ: в интактных сегментах и на фоне применения ДМПс 1×10^{-5} М этот показатель увеличивался на 449 и 455% соответственно, при применении ДМПс 1×10^{-4} М – возрастал на 97 %, при применении ДМПс 1×10^{-3} М – снижался на 77%.

Использование неспецифического агониста дофаминовых рецепторов дофамина (ДА) приводило к увеличению тонуса сегментов тощей кишки в среднем на 15%, пропульсивной активности – на 28%, что согласуется с литературными данными [3]. При совместном применении ДА и ДМПс 1×10^{-4} М тонус миоцитов снижался на 21%, производительность сегмента кишки – на 35 % (табл.).

Сходный эффект был выявлен при совместном использовании серотонина (5-НТ) и ДМПс. Применение 5-НТ способствовало существенному увеличению параметров сократительной активности: тонус миоцитов увеличился на 65 %, производительность – на 184 %. При совместном применении с ДМПс стимулирующий эффект 5-НТ не проявлялся.

Таблица – Влияние дофамина и серотонина на показатели спонтанной сократительной активности сегментов тощей кишки в присутствии ДМПс, % от фоновых значений

Группа	Спонтанная сократительная активность	
	Тонус	Производительность
Контроль	100±7	104±22
ДМПс 1×10^{-4}	84±16*	74±29*
ДА $6,2 \times 10^{-6}$	115±10*\$	128±12*\$
ДМПс 1×10^{-4} + ДА $6,2 \times 10^{-6}$	79±7*†	65±16*†
5-НТ $1,4 \times 10^{-7}$	165±24*\$	284±130*\$
ДМПс 1×10^{-4} + 5-НТ $1,4 \times 10^{-7}$	84±16*\$#	69±17*#

Примечание. Статистически значимые отличия ($p \leq 0,05$): * – от контроля, \$ – от ДМПс 1×10^{-4} ; † – от ДА $6,2 \times 10^{-6}$, # – от 5-НТ $1,4 \times 10^{-7}$.

Проведенное исследование показало наличие у ДМПс в терапевтических дозах угнетающего действия на сократительную активность гладкой мускулатуры начальных отделов тонкой кишки. Данный эффект можно рассматривать как антиэметический компонент в механизме действия ДМПс. Установлено блокирующее действие ДМПс на дофаминовые и серотониновые рецепторы тонкой кишки, что, вероятно, указывает на общность механизмов действия диметпрамида сукцината в интрамуральных нервных сплетениях тонкой кишки и триггерной зоны рвотного центра.

Литература

1. Juan-Fita M.J., Vargas M.L., Hernández J. Diazepam enhances inotropic responses to dopamine in rat ventricular myocardium // *Anesth. Analg.* – 2006. – V. 102(3). – P. 676–81.
2. Tam F.S-F., Hillier K., Bunce K.T., Grossman C. Differences in response to 5-HT₄ receptor agonists and antagonists of the 5-HT₄-like receptor in human colon circular smooth muscle // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – V. 11. – P. 172–176.
3. Kirschstein T., Dammann F., Klostermann J. et al. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine // *Neuroscience Letters.* – 2009. – V. 465. – P. 21–26.
4. McLean P.G., Coupar I.M. Characterisation of a postjunctional 5-HT₇-like and a prejunctional 5-HT₃ receptor mediating contraction of rat isolated jejunum // *Eur. J. Pharmacol.* – 1996. – V. 312. – P. 215–225.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ФОРМИРОВАНИЯ
СУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ КЛОФЛУБИЦИНОМ

О.В. Варламова, А.В. Бабкин, И.С. Бердинских, И.С. Кравцов, А.С. Никифоров
ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт
военной медицины» Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

Lyolisik@mail.ru

При отравлении веществами антагонистами хлор-ионного канала ГАМК_A-рецепторов человека и животных наблюдается различие степени выраженности признаков интоксикации. Данное различие индивидуально в пределах одного вида. В связи с этим предполагается, что формирование признаков отравления соединениями данного класса может быть обусловлено генетическими особенностями. В качестве антагониста хлор-ионного канала ГАМК_A-рецепторов использовали инсектицид клофлубицин, высокая токсичность и широкая распространенность которого определяют высокую вероятность случайных отравлений им людей и животных.

При отравлении клофлубицином повышается судорожная активность за счет блокирования хлор-ионного канала ГАМК_A-рецепторов. Хлор-ионный канал ГАМК_A-рецептора формируется двумя α , двумя β и одной γ или δ субъединицами.

Наибольший процент встречаемости рецепторов ГАМК_A в головном мозге состоит из комбинации $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ субъединиц, которые кодируются генами *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2* соответственно [1].

В литературе имеются данные о влиянии некоторых блокаторов хлор-ионного канала на изменение уровня экспрессии генов субъединиц, формирующих рецептор ГАМК_A, а также об изменении связывания ГАМК-литиков с рецептором при наличии мутации в генах *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2*[2].

Однако влияние клофлубицина на изменение уровня экспрессии данных генов ранее изучено не было.

В настоящем исследовании определен уровень экспрессии генов *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2* в головном и спинном мозге белых нелинейных крыс после введения клофлубицина в дозе ЛД₅₀ (n=34) и интактных животных (n=33).

Определены генотипы полиморфизмов rs107127945, rs197587817, rs105205076 гена *GABRA1*, rs198773642, rs197117483, rs106685633, rs106212873, rs8167428 гена *GABRB2*, rs106159635, rs106996024, rs106203802, rs105774581 гена *GABRG2*. Генотипирование и измерение уровня экспрессии осуществляли методом ПЦР в реальном времени с использованием Taq-man зондов на амплификаторе 7900 Fast Real-

Time PCR System (Applied Biosystems). Судорожную активность оценивали по модифицированному методу Г.Н. Крыжановского, основанному на принципе оценок проявлений судорог, выраженных в баллах [3].

По результатам генотипирования не наблюдалось генетического разнообразия полиморфизмов rs105205076 гена *GABRA1*, rs198773642, rs197117483, rs106685633, rs106212873, rs8167428 гена *GABRB2* и rs105774581 гена *GABRG2* в исследованной популяции животных.

Разнообразие генотипов в исследуемой выборке наблюдалось по двум полиморфизмам гена *GABRA1* rs19758817 и rs107127945. Количество гомозигот по доминантному аллелю составляло 16,4 %, по рецессивному аллелю 32 %, количество гетерозигот составляло 51,6%.

В результате оценки судорожной активности выявилось значимое снижение времени наступления пятой степени судорог у носителей гомозиготы рецессивного аллеля *GABRA1* rs19758817 и rs107127945 в отличие от гетерозигот и гомозигот доминантного аллеля. Пятая степень судорог характеризуется мощными клонико-тоническими судорогами с утратой постурального рефлекса, судорогами типа «дикий бег», опистотонусом.

Через одни сутки после введения клофлуцидина наблюдалось значительное увеличение уровня экспрессии гена *GABRA1* в гиппокампе в отличие от контрольной группы. Стоит отметить, что в спинном мозге уровень экспрессии данного гена значимо снижался.

Таким образом, можно сделать заключение о целесообразности учета результатов генетических исследований, на основании которых можно спрогнозировать тяжесть интоксикации антагонистами хлор-ионного канала ГАМК-рецепторов и разработать новые подходы антидотной терапии, отличающиеся большей индивидуальностью и эффективностью.

Литература

1. Головки А.И. и др. Токсикология ГАМК-литиков // СПб.:НИВА. – 1996. – 144с.
2. Тюренков И.Н. и др. ГАМКА-рецепторы: структура и функции // Эксп. клин. фармакол. – 2010. – Т. 73, №10. – С.43-48.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТОВ N-(1-ФЕНИЛЭТИЛПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-N-ФЕНИЛПРОПАНАМИДА НА МОДЕЛИ ДМНА-ИНДУЦИРОВАННОГО ЦИРРОЗА В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ

М.С. Вахвияйнен¹, 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

Проблема изучения клиники, диагностики, лечения и профилактики хронических заболеваний у работающих граждан и населения территорий, прилегающих к потенциально опасным объектам – одна из ведущих тем для изучения в экспериментальной анестезиологии. Применение опиатных анальгетиков у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, имеет ограничения ввиду недостаточной изученности вопроса изменения эффективности и токсичности опиатных анальгетиков на фоне хронической патологии. Необходимость проведения таких исследований вызвана высокой распространенностью хронических форм заболеваний выделительной системы, в частности – цирроза печени.

В печени происходит биотрансформация большинства опиоидов путем окисления (исключение составляют морфин, бупренорфин, ремифентанил). У пациентов с нарушением функции печени особенности метаболизма опиоидов могут быть связаны со снижением клиренса препаратов и/или повышением их биодоступности и более высокой вероятностью возникновения токсического эффекта метаболитов.

В клинической практике у пациентов с хроническими заболеваниями тактику дозирования опиоидных анальгетиков сочетают с постоянным контролем ранних признаков передозировки и последующей немедленной отменой препарата в случае выявления признаков развивающейся интоксикации.

В связи с малоизученностью проблемы изменения фармакологической активности опиоидных анальгетиков на фоне хронических заболеваний печени, представляется целесообразным исследование эффектов широко применяемого в клинической практике N-(1- фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамида на

экспериментальной модели цирроза печени у крыс, вызванного введением N-нитрозодиметиламина (ДМНА).

Контроль развития признаков цирроза печени проводили с помощью визуальной оценки состояния животных, динамики массы тела, регистрации частоты и сроков гибели опытных животных. Тяжесть поражения контролировали по биохимическим показателям плазмы крови и продолжительности барбитуратного сна. Развитие ДМНА-индуцированного цирроза и нарушение биотрансформирующей функции печени было подтверждено путем морфологического исследования ткани печени, а также при биохимическом исследовании: повышение содержания билирубина в плазме крови в 18-20 раз, увеличение активности трансаминаз (АлАТ и АсАТ) в 1,5-2 раза.

У животных с ДМНА-индуцированным циррозом наблюдали сокращения сроков развития и увеличение продолжительности барбитуратного сна. Оценку эффектов N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамида при в/м введении у здоровых животных и у крыс с ДМНА-индуцированным циррозом печени проводили путем регистрации времени развития и продолжительности анальгетического эффекта в тесте «вытирание глаз», времени развития замирания и кататонических нарушений.

Тест «вытирания глаз» широко применяется в качестве модели изучения тригеминальной боли и высокочувствителен к эффектам опиоидов у крыс. Критерием полного анальгетического эффекта служило отсутствие «умываний» в период 30 с. Токсический эффект препарата оценивали по степени утраты животными постурального рефлекса, проводили регистрацию времени развития и продолжительности сохранения признаков фармакологического эффекта.

Было установлено, что показатели анальгетической активности и токсичности N-(1- фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамида у животных с циррозом печени статистически значимо не отличались от показателей контрольной группы.

Отсутствие изменения показателей эффективности и токсичности препарата указывает на необходимость подтверждения и изучения изменчивости эффективности, безопасности и переносимости опиоидов у пациентов с различными заболеваниями выделительной системы, при этом подтверждает возможность использования N-(1-фенилэтилпиперидин-4-ил)-N-фенилпропанамида в качестве альтернативы другим опиоидным анальгетиками у пациентов с циррозом печени.

РАДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СВОЙСТВА ДЕЛЬТА-СОН ИНДУЦИРУЮЩЕГО
ПЕПТИДА

Войтенков В.Б.¹, Карташев А.В.²

1 – ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

2 – ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России

vlad203@inbox.ru

Нами проведено исследование воздействия радиации на мышей в условиях применения дельта-сон индуцирующего пептида (ДСИП). Работа проведена на 200 мышей линии SHK. Исследовали 4 группы животных: получавших только физраствор, получавших только ДСИП, получавших облучение+ДСИП и получавших облучение+физраствор. Облучение проводилось в течение 8 мин 27 с на установке ⁶⁰Со (мощность 0,47 Гр/мин, общая доза 4 Гр). ДСИП вводился в дозе 120 мкг/кг массы тела.

Для исследования с помощью методики электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) отбирались образцы печени, селезенки и крови через 9 ч, 1, 2, 3 и 5 суток после инъекций. Исследовались состояние митохондриальных цепей электронного транспорта, микросомальной системы гидроксилирования в клетках печени; содержание свободных радикалов, метгемоглобина, церулоплазмينا и трансферрина в крови; концентрация свободных радикалов, железосерных центров – переносчиков электрона дыхательной цепи митохондрий, активной формы рибонуклеотидредуктазы в селезенке. Введение ДСИП оказывало влияние на пострadiaционные изменения биохимических систем в печени, в селезенке и в крови. Будучи введенным до облучения, ДСИП модифицировал пострadiaционные изменения биохимических систем исследуемых тканей. Характер модификации нейропептидом динамики пострadiaционных биохимических сдвигов свидетельствует о его модулирующем влиянии на системы, реализующие развитие адаптационных процессов.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ФЕОСФЕРИДА А – ПРИРОДНОГО ГЕРБИЦИДА

К.П. Ефимова¹, В.В. Абзианидзе², В.А. Кузнецов², А.О. Берестецкий³

1 – Высшая школа технологии и энергетики «СПб.ГУПТД», г. Санкт-Петербург

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

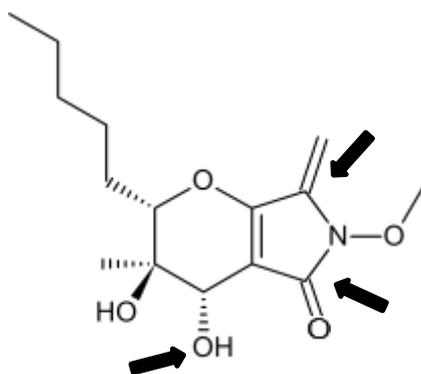
3 – ФГБНУ «ВИЗР» г. Пушкин

bolschakovaxenia@yandex.ru

Актуальной проблемой стала ухудшающаяся экологическая обстановка, в том числе и из-за бесконтрольного применения средств защиты растений, что обосновывает

поиск экологически безопасных, альтернативных пестицидов. Возможным решением могло бы стать применение биологических средств защиты растений, достоинством которых является их природное происхождение, но они имеют и недостаток – как правило, незначительную эффективность.

Экстракты эндофитного гриба *Phaeosphaeria avenaria* 39, паразитирующего на некоторых сорных растениях проявляют выраженную гербицидную активность. Одним



из компонентов этих экстрактов, обладающий гербицидной и противоопухолевой активностью является природный феосферид А (РРА) впервые выделенный в чистом виде в 2006 году [1, 2]. С химической точки зрения феосферид А содержит целый набор разнородных химических центров показанных на рисунке, определяющих его химические свойства и

биологическую активность. С целью изменения спектра его биологической активности, мы провели химическую модификацию РРА путем реакций гидролиза, ацилирования по вторичной гидроксигруппе и нуклеофильного присоединения по электрондефицитной двойной связи.

Полученные производные РРА были протестированы как потенциальные биогербициды на листовых дисках тестовых сорных растений (бодяка полевого и пырея ползучего). Результаты показали, что они оказались либо схожими по активности с исходным веществом, либо менее активными. Найденная для них противоопухолевая активность в отношении клеток раковой линии А549 находится в схожей динамике с результатами тестов на фитотоксичность. Тем не менее проведенные исследования позволили определить химические фрагменты молекулы феосферид А, изменение которых уменьшало гербицидные и противоопухолевые свойства природного соединения и следовательно, ответственные за проявление его биологических эффектов, что может быть использовано в дальнейших разработках биогербицидов и цитостатиков на их основе.

Литература

1. Maloney K., Hao W., Xu J. et al. Phaeosphaeride A, an Inhibitor of STAT3-Dependent Signaling Isolated from an Endophytic Fungus // *Organic Letters*. – 2006. – V. 8. – P. 4067.
2. Abzianidze V.V., Chisty L.A., Bolshakova K.P. et al. Synthesis of natural phaeosphaeride A derivatives and an in vitro evaluation of their anti-cancer potential *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25. – P. 5566.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАКТИВАЦИИ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И
БУТИРИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ ЧЕЛОВЕКА, ИНГИБИРОВАННОЙ МАЛАТИОНОМ, В
ОПЫТАХ IN VITRO

А.М. Колесников¹, Н.Г. Венгерович¹, О.И. Алешина¹, А.С. Макачев²

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

2 – ФГБУ «27 Научный Центр» Министерства обороны РФ, г. Москва.

Alex9_6_89@mail.ru

До настоящего времени фосфорорганические инсектициды (ФОИ) остаются наиболее востребованными средствами при проведении мероприятий дератизации и дезинсекции. Принимая во внимание возрастающую геополитическую напряженность, в частности в странах Ближнего Востока, нельзя исключать сценарий, при котором ФОИ могут быть использованы как в диверсионных целях, так и в качестве одного из основных видов вооружений экстремистскими группировками в локальных и региональных конфликтах. Общеизвестно, что одной из основных составляющих комплексной терапии отравлений органофосфатами является применение реактиваторов холинэстеразы (рХЭ) – оксимов.

Однако эффективность этих препаратов, несмотря на специфичность противодействия яду за счет восстановления ингибированного фермента, оказывается недостаточно высокой. Их низкая эффективность может быть обусловлена слабой реактивационной силой, быстрым «старением» фермента, несоответствием кинетики яда и лечебного препарата, недостаточной проницаемостью в отношении гематоэнцефалического барьера. Учитывая эти обстоятельства, для повышения эффективности рХЭ следует выделить следующие направления:

1) применение оксимов с наибольшим реактивационным потенциалом в отношении конкретного подтипа холинэстеразы (ХЭ);

2) изучение возможности комбинированного применения двух рХЭ с целью расширения спектра терапии отравлений соединениями с антихолинэстеразной активностью.

В рамках настоящего исследования было проведено экспериментальное исследование первого из предложенных направлений повышения эффективности рХЭ, а также обоснован состав комбинации реактиваторов для дальнейшего изучения. В экспериментах с использованием ацетилхолинэстеразы человека (acetylcholinesterase from human erythrocytes, CAS 900-81-1) и бутирилхолинэстеразы человека

(butyrylcholinesterase from human serum, CAS 9001-08-5) была изучена эффективность применения рХЭ при различных сроках ингибирования малатионом. В качестве рХЭ использовали 6 соединений: ММВ-4 (метоксим), 2-РАМ (пралидоксим), Lu-Н6 (токсогониин), ТМБ-4 (дипироксим), НИ-6, карбоксим. Методом Элмана оценивали степень реактивации фосфорилированной ацетил-ХЭ и бутирил-ХЭ, по способу Лайнуивера-Берка рассчитывали константы реактивации.

В результате проведенных исследований было показано, что оксимы практически не восстанавливали активность фосфорилированной бутирил-ХЭ. Незначительную реактивацию фермента (до 10%), ингибированного малатионом, отмечали при использовании НИ-6 в концентрации 10^{-3} моль/л. Наибольшим реактивационным потенциалом в отношении ацетил-ХЭ обладали ТМБ-4 и Lu-Н6 в концентрации 5×10^{-4} моль/л. Степень реактивации фермента в присутствии указанных оксимов была сопоставима и составила около 30%. Повышение концентрации рХЭ (10^{-3} моль/л и более) на модели ингибирования ацетил-ХЭ приводило к снижению их эффективности. Данные эффективности рХЭ подтверждены при расчете истинной константы второго порядка (k_r , моль $^{-1}$ ·мин $^{-1}$). Наибольшей эффективностью в отношении фосфорилированного малатионом фермента обладали Lu-Н6 и ТМБ-4, k_r для указанных соединений составила 443 и 471 соответственно.

Таким образом, результаты указывали на целесообразность применения Lu-Н6 и ТМБ-4 для лечения отравлений малатионом. В качестве одного из подходов при разработке эффективных препаратов можно рассматривать применение комбинации Lu-Н6/ТМБ-4 с НИ-6 для восстановления активности обоих подтипов ХЭ человека.

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОТИОМОЧЕВИНЫ КАК КОНКУРЕНТНЫЕ АНТАГОНИСТЫ L-АРГИНИНА

Н.Н. Мартинович¹, В.В. Абзианидзе², Д.В. Криворотов², В.А. Кузнецов², С.М. Рамш¹

1 – СПбГТИ (Технический Университет), г. Санкт-Петербург

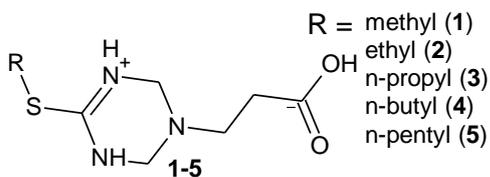
2 – ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

nikmartinovich@gmail.com

За последние три десятилетия оксид азота был обозначен в качестве важной биологически активной молекулы, участвующей в регуляции сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем [1, 2]. Поэтому не удивительно, что было приложено много усилий, чтобы найти специфические ингибиторы синтаз оксида азота (NOS), ферментов, ответственных за производство окиси азота, которые, при наличии

соответствующих коферментов, метаболизируют аргинин до цитруллина и непосредственно оксида азота. К числу перспективных селективных ингибиторов NOS относят циклические производные изотиомочевин. Они содержат тиоамидиновый фрагмент, изостеричный гуанидиновой группе L-аргинина, метаболизм которого является основным способом синтеза NO в организме [2]. Соединения с тиоамидиновым фрагментом способны выступать в качестве конкурентных антагонистов L-аргинина в ферментативном синтезе.

Нами получены новые циклические производные изотиомочевин, цвиттерионы 3-[4-R-сульфанил)-3,6-дигидро-1,3,5-триазин-1(2H)-ил]пропановых кислот – соединения 1-5, показанные на рисунке, в ряду которых идет увеличение длины алкильного заместителя R от одного до пяти углеродных атомов. Путем варьирования заместителей, можно управлять липофильностью и биодоступностью синтезированных веществ, что наглядно показало компьютерное моделирование этих параметров с помощью стандартного ПО ACD/Percepta. Расчетами показано, что с увеличением длины алкильного радикала увеличивается липофильность и повышается пероральная биодоступность. Таким образом, некоторые из синтезированных веществ (перечислить), потенциально обладая достаточной биодоступностью, могут быть предложены для дальнейшего экспериментального изучения их фармакокинетических свойств *in vivo*.



Литература

1. Горен А.К.Ф., Майер Б. Универсальная и комплексная энзимология синтазы оксида азота // Биохимия. – 1998. – Т. 63. – Вып. 7. – С. 870-880.
2. Граник В.Г, Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004.– 360 с.

ПЕРСПЕКТИВА ПРИМЕНЕНИЯ ЭНТЕРОСОРБЕНТА ПОЛИСОРБ МП В КАЧЕСТВЕ СРЕДСТВА ЗАЩИТЫ ОТ ФАКТОРОВ ХИМИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ.

С.В. Меньшикова¹, М.А. Попилов¹, С.В. Половцев², В.И. Мануйлова²

1 – АО «Полисорб», г. Челябинск

2 – ФГУП «Российский научный центр «Прикладная химия», г. Санкт-Петербург

medical_advisor@polisorb.com; v.manuilova@giph.su

Препарат Полисорб МП (диоксид кремния коллоидный) относится к группе энтеросорбентов. Его применение имеет ряд преимуществ: во-первых, молекула диоксида кремния в составе коллоидной взвеси не травмирует слизистую желудочно-кишечного тракта и не оказывает на нее негативного влияния; во-вторых, отсутствует прямое повреждающее действие в отношении биологических жидкостей (крови, лимфы); в-третьих, практически нет противопоказаний и побочных эффектов; в-четвёртых, отличается быстродействием в отношении микроорганизмов (1-4 минуты), в-пятых, простота применения и возможность широкого использования при амбулаторном лечении, в полевых и домашних условиях, во время тренировок и соревнований [1].

Полисорб МП обладает выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете желудочно-кишечного тракта препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли тяжелых металлов, радионуклиды, продукты распада алкоголя.

Основные показания для использования препарата: острые и хронические интоксикации различного происхождения у взрослых и детей; острые кишечные инфекции любого генеза, включая пищевые токсикоинфекции, диарейный синдром неинфекционного происхождения, дисбактериоз (в составе комплексной терапии); гнойно-септические заболевания, сопровождающиеся выраженной интоксикацией; острые отравления сильнодействующими и ядовитыми веществами, в том числе лекарственными препаратами и алкоголем, алкалоидами, солями тяжелых металлов и др.; пищевая и лекарственная аллергия; гипербилирубинемия (вирусный гепатит и другие желтухи) и гиперазотемия (хроническая почечная недостаточность); профилактические мероприятия для жителей экологически неблагоприятных регионов и работников вредных производств [2]. Экспериментально установлена сорбционная активность относительно веществ белковой природы: в среднем в 120 раз выше традиционных угольных сорбентов. Препарат выводит многие биологически-активные вещества, аллергены, опасные микроорганизмы из желудочно-кишечного тракта, а также тяжелые токсиканты, радионуклиды, фосфорорганические соединения (ФОС) [3]. Бактериостатическая способность препарата составляет 10 млрд. микробных тел/г: склеивая между собой микробные тела, Полисорб МП блокирует их жизнедеятельность, проявляя бактериостатические свойства. Препарат относится к сертифицированным безрецептурным средствам и его легко приобрести в аптеках страны. Препарат также имеет антиоксидантные, мембраностабилизирующие и адаптогенные свойства. Результаты сравнительной оценки эффективности кремнеземных и угольных энтеросорбентов, выполненной на модели острого

отравления карбофосом и трихлорметафосом (ФОС), свидетельствуют о высокой и достоверной эффективности Полисорба МП. В частности, при остром отравлении карбофосом коэффициент защиты карболена составил 1,08, карбактина – 1,26, Полисорба МП – 1,75. При отравлении трихлорметафосом угольные энтеросорбенты (карболен и карбактин) оказались неэффективными, а Полисорб МП имеет коэффициент защиты 1,6. При оценке эффективности Полисорба МП по отношению к различным ФОС коэффициент защиты составил для карбофоса 1,75, трихлорметафоса – 1,6, хлорофоса – 1,33. Широкий спектр защитного действия относительно изученных ФОС даёт основание заключить, что энтеросорбент Полисорб МП наиболее перспективен при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями.

В результате сравнительной оценки эффективности энтеросорбентов различного происхождения установлено, что у детей с бронхиальной астмой, проживающих в условиях санитарно-гигиенического неблагополучия среды обитания, связанного с деятельностью промышленных предприятий, элиминационный эффект относительно марганца, никеля, свинца и хрома у препарата Полисорб МП в 1,3 раза выше, чем при использовании сорбентов Полифепам, Активированный уголь и Энтеросгель. Применение препарата Полисорб МП в течение 14 дней приводит к существенному снижению (на 65-66%) содержания в крови хрома и никеля и на 20-24% уровня марганца и свинца, что позволяет сделать вывод о целесообразности использования данных энтеросорбентов в элиминационной терапии у больных бронхиальной астмой. Особого внимания заслуживают результаты испытаний, свидетельствующие о частичном и полном выведении Полисорбом МП лекарственных препаратов, накапливающихся в организме: аминазин, галоперидол, феназепам, нафтизин и др., а также предварительные исследования по выведению лекарственных препаратов, применяемых в спортивной медицине: например, продуктов разложения мельдония (3-(2,2,2-Триметилгидразиний) пропионат (моногидрат)).

Литература

1. Инстр. по прим. лек. препарата Полисорб МП. // [Эл. ресурс http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1317a16e-6ce4-4540-8309-42f5e5f20402&t]
2. Вершинин А.С., Бычковских В.А., Смирнов Д.М. Применение энтеросорбента Полисорб МП (кремния диоксида коллоидного) в комплексной терапии различных патологических состояний, сопровождающихся эндотоксикозом (обзор литературы) // Вестник ЮУрГУ. Проблемы здравоохранения. – 2013. – Т. 13. – № 3. – С.125-129.
3. Кузнецов А.Ф. и др. Детоксикационные свойства модифицированного активного диоксида кремния на организм лабораторных крыс // Вопр. нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2015. – № 3. – С. 166-168.

4. Крыжановский Г.Н. и др. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюлл. эксп. биол.и мед. – 1985. – № 5. – С.527–532.

СОЗДАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ДОБАВОК К ПИЩЕ ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ ПРОФПАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.И. Поддубная, Д.В. Криворотов, В.А. Кузнецов
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

m_tsygankova84@mail.ru

Ведущим направлением научно-исследовательских работ ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России является разработка медико-гигиенических основ медицины труда и окружающей среды с использованием традиционных и современных методов [1, 3]. Для лечения профпатологических заболеваний и их осложнений обосновано применение комплексной терапии с использованием различных средств природного и синтетического происхождения с целью активации защитных сил организма человека. Кроме того, работы, проводимые институтом, показывают, что профилактика и лечение химически обусловленных и соматических заболеваний, повышение работоспособности персонала химически опасных объектов, требуют обеспечения высокого уровня жизни, в том числе качества питания [2].

Изменившаяся структура питания современного человека, богатая углеводистой и калорийной пищей, приводит к наблюдению у обследуемых контингентов дефицита витаминов, микроэлементов, белка, полиненасыщенных жирных кислот, отягощается вредными производственными и экологическими факторами. Для обогащения рациона питания недостающими витальными элементами обоснована необходимость применения биологически активных добавок к пище (БАД).

Целью данной работы явилась разработка теоретико-экспериментальных и технологических подходов к созданию БАД к пище для применения в области профпатологии и спортивной медицины.

Экспериментально было обосновано применение комплекса пивных дрожжей, белковых гидролизатов, витаминов и аминокислот, разработана фармацевтическая технология и созданы три прототипа БАД. БАД к пище «ЭкоПроф» предназначен для повышения резистентности организма к тяжелым условиям труда, обусловленным вредным химическим фактором. БАД к пище «ПептоПроф» предназначен для применения при умственном и физическом перенапряжении, операторской деятельности и других интенсивных нагрузках, сопровождающихся хронической

усталостью и утомляемостью; БАД к пище «ПептоПруф» предназначен для применения при интенсивных физических нагрузках в условиях воздействия вредного производственного фактора.

Показанный подход к разработке БАД возможно адаптировать к профилактике широкого ряда профпатологических состояний, возникающих при различных видах деятельности, с учетом особенностей изменения гомеостаза, выявляемых специалистами института в ходе комплексных медико-гигиенических исследований.

Литература

1. Рембовский В.Р. Радиллов А.С., Могиленкова Л.А. Деятельность ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в системе Федерального медико-биологического агентства // Медицина экстремальных ситуаций. – 2014. – №3 (49). – С. 18–23.
2. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека // Биомедицинский журнал – Medline.ru. – 2015. – №16. – С. 216–239.
3. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды». Руководство / Под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова // М.: ООО «Комментарий», 2012. – 475 с.

МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА ДЕНДРИМЕРА И ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕГУЛЯТОРНОГО ПЕПТИДА

Е.В. Попова¹, И.М. Неелов², В.А. Кузнецов¹, С.Г. Петунов¹, А.С. Радиллов¹

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

2 – Университет ИТМО и Институт высокомолекулярных соединений РАН,

г. Санкт-Петербург,

arabka2008@mail.ru

Одним из наиболее актуальных направлений в области биофармацевтики является поиск новых биосовместимых носителей для целевой доставки различных терапевтических пептидов. Представителями таких носителей являются разветвленные полимерные макромолекулы (например, дендримеры). Дендримеры при нормальных условиях имеют постоянное число заряженных групп и постоянный размер, что делает возможным создание хорошо охарактеризованных комплексов с другими соединениями.

В настоящей работе в качестве модельного пептида был выбран терапевтический пептид Семакс [1], являющийся одним из синтетических

регуляторных пептидов, нашедших применение в качестве ноотропного и нейропротекторного препарата. Преимуществом пептида является его эффективность при интраназальном и парентеральном введении.

Целью настоящей работы было исследование взаимодействия терапевтического пептида Семакс и лизинового дендримера 3-го поколения (как наименее токсичного и наиболее емкого) с помощью компьютерного моделирования методом молекулярной динамики.

Моделирование проводили для системы, включающей в себя один лизиновый дендример 3-го поколения, имеющий 32 положительно заряженные NH_3^+ концевые группы, 8 молекул пептида Семакс, молекулы воды и противоионы хлора. Систему помещали в кубическую ячейку размером 9 нм с периодическими граничными условиями. Начальные конформации для пептида задавали с помощью химического редактора Avogadro, и они соответствовали вытянутой конформации основной цепи в β -листе (β -sheet). Полученные структуры оптимизировали вначале в вакууме методом молекулярной механики на полноатомной модели с силовым полем AMBER. Дальнейшую минимизацию энергии и моделирование проводили с использованием пакета программ GROMACS 4.5.6 и силового поля AMBER_99SB-ildn.

В процессе моделирования были получены мгновенные снимки системы, которые приведены на рисунке (молекулы воды для упрощения на этих рисунках не показаны). Из рисунков хорошо видно, что в начале расчета молекулы пептидов находятся далеко от дендримера. Через 20 нс большая часть молекул пептидов уже «села» на поверхность дендримера, а в конце расчета все молекулы в системе находятся на его поверхности.

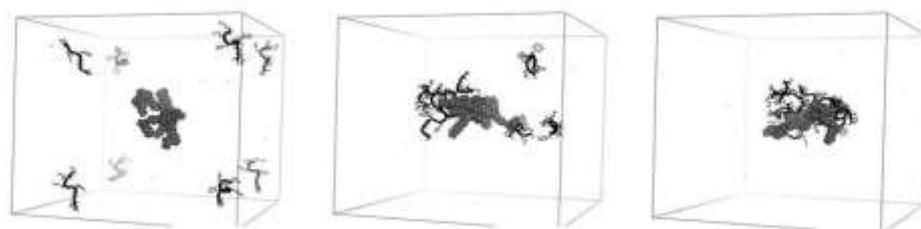


Рисунок – Стадии формирования комплекса дендримера (начальная, промежуточная и конечная) и 8 пептидов Семакс.

В результате проведенных расчетов показано, что в рассмотренной системе дендример-пептидные комплексы образуются в течение приблизительно 40 нс. Были рассчитаны равновесный размер (радиус инерции R_g) и анизотропия комплекса.

Радиальная функция распределения числа атомов показывает, что в комплексе дендример находится внутри, а пептиды – в основном на его поверхности.

Литература

1. Shypshyna M.S., Veselovsky N.S., Myasoedov N.F. et al. Effect of peptide semax on synaptic activity and short-term plasticity of glutamatergic synapses of co-cultured dorsal root ganglion and dorsal horn neurons // *Fiziol Zh.* – 2015. – Vol. – 61. – P. 48–55.
2. Ashmarin I.P., Samonina G.E., Myasoedov N.F. et al. Natural and hybrid («chimeric») stable regulatory glyproline peptides // *Pathophysiology.* – 2005. Vol. 11. – P. 179–185.

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИМЕРНЫХ НАНОКАПСУЛ

Е.В. Попова, С.Г. Петунов, В.А. Кузнецов

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

arabka2008@mail.ru

Разработка лекарственных форм терапевтических препаратов, обладающих выраженной токсичностью и невысокой биодоступностью, является актуальной проблемой в фармакологии. Включение таких препаратов в микро- и нанокapsулы является одним из возможных решений данных проблем.

Методика формирования нанокapsул основана на многослойной последовательной абсорбции противоположно заряженных полиэлектролитов на поверхности карбонатного ядра. Такие слои (каждый толщиной 1-2 нм) могут быть созданы из синтетических или натуральных полиэлектролитов, полипептидов, ДНК или РНК, жиров или красителей. Включение целевого терапевтического вещества в такую капсулу осуществляется либо на стадии формирования ядра, либо на стадии формирования оболочки капсулы. За основу для формирования ядер (ватериты CaCO_3 , имеющие сферическую форму и гексагональную кристаллическую решетку) была принята методика, предложенная в работах [1, 2] и заключающаяся в соосаждении равных объемов 0,33М растворов CaCl_2 и Na_2CO_3 . Размеры и поверхностный заряд полученных субмикронных ядер исследовали при помощи аналитической системы Malvern Archimedes в воде.

Было показано, что на формирование ядер размером 800 нм, применяемых в качестве основы для формирования нанокapsул, оказывают существенное влияние скорость перемешивания растворов, соотношение концентраций используемых солей и введение в их состав этиленгликоля (ЭГ). Перемешивание растворов в присутствии ЭГ в течение 30 минут приводило к образованию ядер размером 1,8-2 мкм. При

увеличении времени перемешивания до 2 часов размер частиц удалось снизить в среднем до 1 мкм, а в течение 4 часов – до 600-800 нм. Увеличение концентрации хлорида кальция до 1 М по отношению к карбонату натрия (0,33 М) вызывает формирование ядер эллиптической формы.

Следует отметить, что введение целевого объекта в нанокапсулы осуществляется путем адсорбции на оболочку. Введение целевого объекта в ходе формирования ядер нежелательно, поскольку может вызвать существенное увеличение их размеров.

Литература

1. Volodkin D.V., Petrov A.I., Prevet M., Sukhorukov G.B. Matrix Polyelectrolyte Microcapsules: New System for Mocomolecule Encapsulation // Langmuir. – 2004. – V. 20. – P. 3398–3406.
2. Sukhorukov G., Donath E., et al. Layer-by-layer self assembly of polyelectrolytes on colloidal particles // Colloids and Surfaces. – 1998. – V. 137. – P. 253–266.

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ БИОСОВМЕСТИМЫХ МИКРОКАПСУЛ СО ВСТРОЕННЫМ В ОБОЛОЧКУ ИНГИБИТОРОМ ПЕПТИДАЗЫ

Е.В. Попова, П.П. Бельтюков, В.А. Кузнецов, С.Г. Петунов, А.С. Радилов

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

arabka2008@mail.ru

При разработке пероральных форм терапевтических белков и пептидов главной проблемой является их низкая биодоступность. Она вызвана в основном потерями при гидролизе белков и пептидов в области низких значений pH среды желудка, а также при расщеплении ферментами (трипсин, химотрипсин) кишечника. Включение белков и пептидов в микрокапсулы из природных полимеров является одним из наиболее перспективных решений данной проблемы.

Целью работы являлось определение устойчивости инкапсулированного целевого объекта в имитаторе кишечной среды с pH=7,8 в присутствии трипсина.

Методом послойной адсорбции бычьего сывороточного альбумина (BSA) и дубильной кислоты были получены микрокапсулы, содержащие модельное вещество поли(аллил)амин гидрохлорид (РАН). В качестве ядер для формирования микрокапсул были использованы сферические пористые микрочастицы (ватериты) CaCO₃ с включенным в них методом соосаждения модельным веществом. CaCO₃ микрочастицы с РАН, меченным родамином Б, в разных экспериментах покрывались слоями BSA,

дубильной кислоты и овомукоида (ОМ). Белок, включенный в оболочку, был помечен флуоресцеином изотиоцианатом (ФИТЦ). Содержание РАН в микрокапсулах составляло 24.6 мкг/мг. Для изучения высвобождения РАН из микрокапсул использовались методы конфокальной и сканирующей электронной микроскопии.

Анализ полученных результатов показал, что разрушение микрокапсул, состоящих из 8 слоев BSA и дубильной кислоты, выявлялось уже после 6 часов контакта со средой и ферментом. После 24-часовой инкубации микрокапсулы полностью разрушались. Добавление в оболочку микрокапсул ОМ существенно замедляло их разрушение: микрокапсулы в течение 2 часов контакта со средой и трипсином сохраняли как внешнюю структуру оболочки, так и внутреннее содержимое.

Полученные результаты для обеих систем подтверждаются данными экспериментов по высвобождению модельного вещества из микрокапсул в среду со значением $pH=7,8$, содержащую и не содержащую трипсин (рисунок).

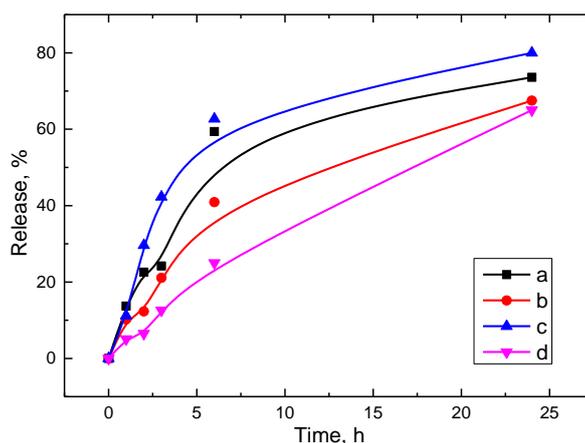


Рисунок – Высвобождение комплекса РАН-родамин Б из микрокапсул: а – в среде 0,2 М ТРИС-НСI без трипсина, без овомукоида в оболочке; b – в среде 0,2 М ТРИС-НСI с трипсином, с овомукоидом в оболочке; с – в среде 0,2 М ТРИС-НСI с трипсином, без овомукоида в оболочке; d – в среде 0,2 М ТРИС-НСI без трипсина, с овомукоидом в оболочке.

Таким образом, в работе продемонстрирована возможность управляемого высвобождения модельного вещества поли(аллил)амин гидрохлорида из микрокапсул, состоящих из бычьего сывороточного альбумина и дубильной кислоты, путем введения в их оболочку овомукоида.

Изучение кинетики высвобождения модельного вещества РАН в среду с трипсином показало, что введение в оболочку микрокапсул 2 слоев овомукоида позволило снизить скорость их разрушения практически вдвое.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕПАРАТОВ, ОБЛАДАЮЩИХ
СВОЙСТВАМИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ АНАЛЕПТИКОВ, В ОПЫТАХ НА КРЫСАХ

Е.И. Строкина¹, М.С. Вахвияйнен¹, 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

strokinaelena@mail.ru

Нарушения дыхания занимают важное место в патогенезе основных проявлений токсических процессов при отравлении химическими соединениями различных классов, включая как сильнодействующие ядовитые вещества, так и лекарственные и наркотические препараты. При этом механизмы развития дыхательных нарушений могут быть различным. При отравлении фосфорорганическими веществами (тиофос, хлорофос, карбофос и др.) в связи с гиперсекрецией бронхиальных желез и нарушением дренажной функции трахеобронхиального дерева, нарушения дыхания связаны с обтурацией дыхательных путей. При отравлении кислотами и щелочами нарушение проходимости дыхательных путей может возникнуть в связи с резким отеком гортани и голосовых связок. Наконец, отек легких и обтурация пеной дыхательных путей наблюдаются при отравлении боевыми отравляющими веществами (фосгеном, дифосгеном, парами иприта, люизита, хлора). Помимо этого, отравления некоторыми лекарственными препаратами (барбитуратами, опиатами) сопровождаются угнетением дыхательного центра, параличом дыхательных мышц (курареподобные, фосфорорганические вещества). Мишенями токсикантов могут быть транспорт кислорода и гемоглобин (угарный газ, гемолитические яды), дыхательные ферменты (отравление цианидами).

Как правило, на момент оказания помощи этиологический фактор отравления остается неизвестным, лечение носит преимущественно симптоматический характер и направлено на купирование жизнеугрожающих симптомов. В этой связи представляется актуальным исследование подходов в экспериментальной фармакотерапии нарушений дыхания, связанных с применением физиологически активных веществ, обладающих свойствами дыхательных analeптиков. В экспериментах на крысах проведено сравнительное исследование эффективности лекарственных препаратов, перспективных для купирования (профилактики)

нарушений дыхания. Проведена оценка влияния изучаемых образцов на показатели внешнего дыхания интактных крыс. В качестве интегрального показателя дыхательной функции рассматривали минутный объем дыхания (МОД). В исследовании использованы агонисты 5HT-рецепторов (8 OH-DPAT, буспирон, азаперон), агонисты AMPA-рецепторов глутамата (мемантин, CX-546), стимуляторы (кофеин, сульфокамфокаин), антихолинэстеразные препараты (галантамин, физостигмин, ипидакрин), лиганды сигма-рецепторов (1,3-ди-о-толилгуанидин), альфа-адреноблокаторы центрального действия (йохимбин, атипамезол), антагонисты бензодиазепинов (флумазенил). Диапазон доз изучаемых лекарственных препаратов не превышал максимальных терапевтических (в пересчете с человека на животных), а для образцов, проходящих доклиническое изучение, был выбран в соответствии с литературными данными. При анализе параметров дыхания отмечали, что введение физостигмина, ипидакрина, мемантина, 8 OH-DPAT, сульфокамфокаина, CX-546, 1,3-ди-о-толилгуанидина и азаперона в рекомендованных дозах сопровождалось минимальными изменениями показателей функции дыхания. Эти препараты обладали слабо выраженным влиянием на функцию внешнего дыхания даже при превышении максимальных суточных доз в 3–10 раз. При введении йохимбина, галантамина, атипамезола, кофеина, буспилона, флумазенила отмечали увеличение МОД в 1,5 – 2,5 раза по сравнению с интактными животными. Выявляли статистически значимые отличия среднего МОД как от показателей интактных животных, так и по сравнению с фоновыми значениями до введения.

Таким образом, среди исследованных препаратов наибольшим стимулирующим влиянием на дыхание у интактных животных обладали йохимбин, галантамин, атипамезол, кофеин, буспирон и флумазенил.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ
КВЕРЦЕТИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ НЕПРОСТРАНСТВЕННОЙ
ПАМЯТИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРОЙ ТЯЖЁЛОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ ОКСИДОМ УГЛЕРОДА

П.Г. Толкач, В.А. Башарин, П.А. Малыхин

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

pgtolkach@gmail.com

Проблеме отдалённых нарушений функций центральной нервной системы (ЦНС), развивающихся в отсроченном периоде тяжёлой интоксикации оксидом углерода (СО) уделяется широкое внимание в мире. Одним из механизмов формирования этих нарушений является опосредованное развитие оксидативного стресса.

Имеются данные литературы об эффективности применения при этом виде патологии препаратов, обладающих антиоксидантным действием. Кверцетин – это витаминный препарат группы Р, обладающий антиоксидантным и мембранстабилизирующим действием. Имеются сведения о высокой нейропротективной активности данного препарата.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности применения кверцетина для коррекции нарушения непространственной памяти у лабораторных животных после острой тяжёлой интоксикации СО.

Моделирование острого тяжёлого отравления лабораторных животных (белых крыс, $n=40$) оксидом углерода осуществляли статическим методом с использованием герметичной затравочной камеры объёмом $0,1 \text{ м}^3$. Концентрация СО составляла $0,8 \text{ LC}_{50}$, что при экспозиции 30 мин соответствовало 4500 ppm. Содержание СО в ингаляционной камере контролировали при помощи газоанализатора ДАХ-М («Аналит-Прибор», Россия).

Лабораторные животные были подразделены на четыре группы. В каждой группе было по 8 животных. Первая группа (контроль) – интактные животные, которые находились в течение 30 мин в ингаляционной камере, содержащей атмосферный воздух. Вторая группа (СО) – животные, которые подвергались интоксикации оксидом углерода. Третья группа (СО+О₂) – животные, которые подвергались интоксикации оксидом углерода и получали ингаляцию 30% нормобарического кислорода в течение 30 мин. Четвёртая группа (СО+О₂+Кв) – животные, которые подвергались интоксикации оксидом углерода, получали ингаляцию 30% нормобарического кислорода в течение 30 мин и препарат кверцетин. Кверцетин разводили в 50% растворе диметилсульфоксида, вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг/сут в течение 5 дней. Животные первых трёх групп получали внутрибрюшинно 50% раствор диметилсульфоксида в объёме 1 мл/сут, в течение 5 дней.

Оценку непространственной долговременной памяти осуществляли путём выработки и воспроизведения условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) на установке «Чёрно-белая камера». Оценивали длительность латентного периода захода

животных в «тёмный отсек», измеряемого в сек. Тестирование заканчивалось, когда животное вступало в «тёмный отсек» или если животное не делало этого в течение 180 секунд. Тестирование животных осуществляли на 1, 7, 14 и 21 сутки после интоксикации. Сравнивали длительность латентного периода между группами. Уменьшение длительности латентного периода трактовали как нарушение непространственной долговременной памяти.

Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, были обработаны в программе «Statistica 10.0». Оценку различий между группами проводили с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

В результате ингаляционной затравки у животных была смоделирована тяжёлая интоксикация СО. Тяжесть интоксикации была обусловлена отравлением СО и определялась клиническими нарушениями (боковое положение животных, судороги), высоким содержанием карбоксигемоглобина в крови непосредственно после извлечения животных из затравочной камеры ($64,1 \pm 5,4\%$). Гибель животных происходила только во время их нахождения в камере с СО, летальность составляла 20,8%.

При воспроизведении УРПИ было отмечено уменьшение длительности латентного периода в группе СО по сравнению с контролем на 1, 7, 14 и 21 сутки после интоксикации, значимые различия ($p < 0,05$) были получены на 14 сутки после воздействия СО (180 секунд в контрольной группе и $110,8 \pm 27,1$ секунд в группе СО). Применение кислорода не приводило к значимому увеличению длительности латентного периода по сравнению с группой СО. На фоне применения кислорода и кверцетина наблюдались значимые ($p < 0,05$) отличия по длительности латентного периода на 14 сут по сравнению с отравленными животными (СО) ($178,3 \pm 1,6$ секунд в группе СО+О₂+Кв и $110,8 \pm 27,1$ секунд в группе СО).

Нарушение долговременной непространственной памяти в группе СО может быть связано с опосредованным развитием оксидативного стресса, инициируемым оксидом углерода в отсроченном периоде интоксикации. Нейропротективный эффект кверцетина при данном виде патологии может быть связан с наличием у него антиоксидантных механизмов действия.

Применение фармакологических препаратов, в частности кверцетина, обладающих антиоксидантными механизмами действия может быть одним из направлений коррекции нарушений функций ЦНС развивающихся при острой тяжёлой интоксикации СО.

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ ПЛАЗМИДНОЙ ДНК ЗЕЛЕНОГО
ФЛУОРЕСЦЕНТНОГО БЕЛКА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСА С
ПОЛИЭТИЛЕНИМИНОМ IN VIVO

Т.М. Устинова, М.А. Юдин, А.В. Степанов

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

ya.ystinova-2014@yandex.ru

В настоящее время плазмидная ДНК рассматривается в качестве самостоятельного вектора доставки небольших молекул нуклеиновых кислот. Для достижения целевого эффекта плазмидную ДНК необходимо сначала доставить к клеткам определенного типа, затем обеспечить его трансфекцию через клеточную и ядерную мембраны и активировать его экспрессию. При этом ни ДНК, ни РНК не могут быть использованы в нативном виде. Во-первых, нуклеотиды не обладают тканеспецифичностью, а значит, не могут самостоятельно достичь клетки-мишени. Во-вторых, сахаро-фосфатный остов молекул нуклеиновых кислот имеет анионные свойства и при физиологических значениях рН несет отрицательный заряд, отталкивающий их от отрицательно заряженной наружной поверхности клеточных мембран. Кроме того, в результате ориентации гидрофобных оснований нуклеотидов внутрь молекулы исключается возможность пассивного транспорта в клетку. В-третьих, в плазме крови и цитоплазме нуклеотиды подвергаются разрушению под воздействием нуклеаз и лизозомальных ферментов.

Применение различных супрамолекулярных конструкций на основе липидов, полимеров, белков или липосом обеспечивает проникновение ДНК через клеточную мембрану и препятствует их быстрой деградации в организме. Среди средств повышения биодоступности плазмидной ДНК наибольшей эффективностью обладают катионные полимеры (полиэтиленимины), представляющие собой продукт кислотно-катализируемой полимеризации азиридина или полимеризации и кольца 2-этил-2-оксазолина с последующим его гидролизом. В результате высокой плотности аминов, полиэтиленимин способен к протонированию, с плотностью заряда, пропорциональному рН биологической среды, что обеспечивает стабильное комплексообразование с плазмидной ДНК.

Цель исследования состояла в изучении эффективности трансфекции и экспрессии рекомбинантной плазмидной ДНК (pAUTL-GFP), несущей гибридный ген, кодирующий зеленый флуоресцентный белок (GFP) в комплексе с полиэтиленимином.

Исследования выполнены на 58 белых нелинейных крысах-самцах массой 200-240 г. Оценку эффективности доставки плазмидной ДНК в целевую ткань и уровень экспрессии оценивали после в/в введения комплекса полиэтиленимином (молекулярный вес 60 кДа) с модельной ДНК в соотношении N/P 20/1. Забор ткани печени и цельной крови осуществляли через 2, 4, 6 и 24 ч. после введения комплекса. Выделение ДНК осуществляли с применением набора ДНК-Сорб-В. Относительное содержание специфической кДНК исследовали методом ПЦР -РВ с использованием красителя SYBRGREEN (набор qPCRmix-HS SYBR с интеркалирующим красителем SYBR Green I). Выделение тотальной РНК из гомогената ткани печени проводили с использованием набора реагентов «РНК-Экстран» («Синтол», Россия) в соответствии с прилагаемым протоколом. Синтез кДНК на матрице РНК выполняли с помощью набора реагентов для проведения реакции обратной транскрипции «Реверта-L» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия) по соответствующему протоколу ПЦР – РВ осуществляли на амплификаторе CFX 96 Real-TimeSystem (Bio-Rad, США).

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 10. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Исследование биодоступности в рамках изучения специфической активности осуществляли по данным оценки концентрации ДНК в различные сроки после введения комплекса полиэтиленимином и плазмидной ДНК GFP крысам и уровня относительной экспрессии. Было показано, что применение «голой» плазмидной ДНК характеризовалось быстрым распадом препарата. В следовых количествах ДНК определяли в крови в течение 2 часов после в/в введения. Изучение динамики концентрации ДНК и РНК после в/в введения плазмидной ДНК в составе полиплекса, показало максимальное количество ДНК в печени ($64,0 \pm 11$ мкг/кг) через 4 часа после введения плазмиды, тогда как в этот же период в крови концентрация ДНК достигала $0,1 \pm 0,028$ мкг/кг. В течение первых суток исследования концентрация ДНК в печени и крови уменьшилась, а через 1,5 сут ДНК определяли в следовых количествах у отдельных особей.

Схожую динамику фиксировали при оценке относительного уровня экспрессии. Так, средняя концентрация РНК в ткани печени в течение первых 4 часов

после введения разработанного комплекса возрастала с $5,408 \pm 2,38$ у.е./мл (1 час) до $15,5 \pm 8,48$ у.е./мл (4 часа). После этого регистрировали снижение относительного уровня экспрессии, который к 1 сут составил $0,531 \pm 0,31$ у.е./мл.

Таким образом, полученные данные указывают на повышение биодоступности плазмидной ДНК при ее применении в составе полиплекса. Применение комплекса обеспечивало пролонгацию действия препарата с максимумом трансфекции в ткань печени через 4 часа после ее в/в введения, а специфическая активность подтверждалась максимальным уровнем относительной экспрессии на указанный срок.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОЛИКСАНА ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МЕТАНОЛОМ ПО КРИТЕРИЮ ВЫЖИВАЕМОСТИ

Д.А. Халютин, Т.Т. Игнатенко, А.К. Кузнецова, М.А. Чайкина

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

hal-denis81@yandex.ru

Острые отравления этанолом и его суррогатами наблюдаются в 50% случаев среди всех острых отравлений в РФ. В качестве основного суррогата выступает метанол, в основном, из-за своей дешевизны производства. Поиск эффективных фармакологических средств лечения таких отравлений, особенно на ранних этапах оказания медицинской помощи, является актуальной задачей в токсикологии. Метанол и его метаболиты считаются сильными нервно-сосудистыми ядами. Окисление метанола осуществляется главным образом в печени, где метаболизируется от 50-95% спирта. Перспективными могут рассматриваться фармакологические средства, одновременно обладающие нейро- и гепатопротекторным действием.

Моликсан – фармакологическая субстанция включает органическую соль алифатического тиола (АТ) – бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицина динатриевой соли с инозином и редокс-регулятор – низкомолекулярный регулятор фармакологической активности. Моликсан обладает гепатопротекторной, нейропротекторной, токсикомодифицирующей, антицирротической фармакологическими активностями.

Целью настоящего исследования явилось изучение действия моликсана на выживаемость крыс при острой интоксикации метанолом.

Экспериментальные исследования выполнены на 36 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, из питомника РАМН «Рапполово», Ленинградской

обл. Животных содержали до начала эксперимента в виварии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова согласно «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Кормление осуществлялось *ad libitum* в первой половине дня. За сутки до начала введения токсиканта животных не кормили. Животных маркировали раствором пикриновой кислоты.

Метанол вводили внутривенно в дозе ЛД₅₀, равной 6,4 г/кг массы тела. Моликсан вводили в/б в дозе 30 мг/кг массы тела. Крысы случайным образом распределялись на 3 экспериментальные группы по 12 животных в каждой группе: группа № 1 «контроль»: метанол; № 2 «профилактика»: профилактическое введение моликсана за 1 час до метанола; группа № 3 «раннее лечение»: введение моликсана сразу после введения метанола.

В группе «контроль» выживаемость крыс составила 50%. В экспериментальных группах выживаемость составила: группа № 2 «профилактика» 100%; группа № 3 «лечение» 83%.

Таким образом, препарат с гепатопротекторным действием (моликсан) является перспективным средством профилактики и лечения острых тяжелых отравлений метанолом.

ВЛИЯНИЕ СОВМЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДИКЛОФЕНАКА И МОЛИКСАНА НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ КРЫС ПРИ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

Д.А. Халютин, М.А. Чайкина, А.К. Кузнецова, Т.Т. Игнатенко

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

hal-denis81@yandex.ru

Учитывая продолжительные сроки лечения при острых алкогольных интоксикациях, проблема поиска новых лекарственных средств, которые позволили бы проводить эффективную коррекцию нарушений, вызванных этанолом, является актуальной.

Острая интоксикация алкоголем характеризуется психическими, вегетативными и неврологическими расстройствами. Иными словами, алкоголь, обладая выраженным нейротропным действием, оказывает преимущественное влияние на функции нервной системы. Принимая во внимание нейро- и гепатотоксическое

действие этанола, целью настоящего исследования явилось изучение совместного действия гепатопротектора с пептидным компонентом моликсана и нестероидного противовоспалительного препарата диклофенака на течение острой интоксикации этанолом.

Экспериментальные исследования выполнены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, из питомника РАМН «Рапполово», Ленинградской обл. Животных содержали до начала эксперимента в виварии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова согласно «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ». Кормление осуществлялось *ad libitum* в первой половине дня. За сутки до начала введения токсиканта животных не кормили. Животных маркировали раствором пикриновой кислоты. Этанол вводили внутривентрикулярно в виде 40% водного раствора в дозе 9,5 г/кг массы тела. Диклофенак вводили внутривентрикулярно в дозе 25 мг/кг массы тела. Моликсан вводили внутривентрикулярно в дозе 30 мг/кг массы тела.

Крысы случайным образом распределялись на 3 экспериментальных групп по 10 животных в каждой группе: группа № 1 «контроль»: этанол; группа № 2 «профилактика»: профилактическое введение диклофенака и моликсана за 1 час до введения этанола; группа № 3 «лечение»: введение диклофенака и моликсана сразу после введения этанола.

В группе «контроль» выживаемость крыс составила 30 %. В экспериментальных группах выживаемость составила: группа № 2 «профилактика»: 80%; группа № 3 «лечение»: 100%.

Таким образом, наибольшая эффективность применения диклофенака и моликсана демонстрируется при совместном профилактическом и лечебном применении.

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

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСРЕД НА НАЛИЧИЕ МЫШЬЯКА У ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТА
«МАРАДЫКОВСКИЙ» И НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНЕ ЗАЩИТНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ ОБЪЕКТА

О.И. Бурова, М.Ю. Комбарова

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

gpech@fmbamail.ru

В настоящее время хорошо известна взаимосвязь между функциональными показателями здоровья человека и состоянием окружающей среды. Элементный состав биологических сред человека адекватно отражает экологическую ситуацию в районе проживания, и может быть использован в социально-гигиеническом мониторинге для оценки состояния здоровья жителей [1,2].

Известно, что мышьяк является одним из основных приоритетных загрязнителей, характерных для деятельности объекта по уничтожению химического оружия «Марадыковский» (ОУХО «Марадыковский»).

Мышьяк относится к условно-эссенциальным, иммунотоксичным элементам и имеет тенденцию накапливаться в волосах и ногтях, что определяет эти биосубстраты пригодными для оценки нагрузки организма мышьяком [3].

Для определения влияния факторов производственной и окружающей среды на элементный состав организма персонала объекта «Марадыковский» и населения, проживающего в зоне защитных мероприятий (ЗЗМ) объекта было проведено исследование содержания в волосах мышьяка и еще 15 элементов, определяющих экологический портрет человека, его специфическую адаптацию к воздействию факторов окружающей среды.

Исследование проводилось с применением метода масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на масс-спектрометре Agilent 7700x в соответствии с методикой МУК 4.1.1483–03 [4].

Всего было обследовано 27 человек среди работников ОУХО и населения, проживающего в ЗЗМ объекта (группа наблюдения и группа контроля).

Результаты исследования приведены в таблице.

Таблица – Состояние минерального обмена у работников ОУХО «Марадыковский» и населения, проживающего в ЗЗМ объекта.

Наименование элемента	Нормальное содержание в волосах (БДУ *) взрослых мкг/г	Группа контроля				Группа наблюдения			
		Содержание, мкг/г	в том числе проб			Содержание, мкг/г	в том числе проб		
			в пределах нормы*	выше нормы	ниже нормы		в пределах нормы*	выше нормы	ниже нормы
Натрий	73-331	182,7±32,7	9	3	2	167,3±60,1	9	1	3
Магний	39-137	124,6±16,9	5	7	2	198,3±27,2	7	5	1
Фосфор	135-181	136,7±6,78	6	1	7	135,7±5,7	7	-	6
Калий	29-159	73,0±6,98	12	-	2	29,53±5,6	7	-	6
Кальций	494-1619	881,5±125,7	8	1	5	1060,7±113,7	7	4	2
Хром	0,32-0,96	0,82±0,06	10	-	4	0,84±0,002	11	2	-
Марганец	0,32-1,13	1,03±0,13	7	5	2	1,19±0,22	2	11	-
Железо	11-24	43,43±5,59	4	10	-	40,73±4,35	4	9	-
Кобальт	0,04-0,16	0,08±0,015	11	3	-	0,08±0,02	7	-	6
Никель	0,14-0,53	0,63±0,12	7	7	-	0,76±0,08	6	7	-
Медь	7,5-20	18,26±1,69	14	-	-	18,14±1,35	13	-	-
Цинк	155-206	234,1±27,8	5	6	3	190,9±9,4	6	5	2
Мышьяк	0,00-0,56	0,045±0,004	14	-	-	0,19±0,11	13	-	-
Селен	0,69-2,20	0,480±0,050	3	-	11	0,380±0,020	-	-	13
Кадмий	0,02-0,12	0,096±0,013	9	5	-	0,15±0,03	9	4	-
Свинец	0,38-1,40	0,715±0,16	13	1	-	1,30±0,24	10	3	-

По результатам исследования содержания биологических веществ, тяжелых металлов и мышьяка в биосредах (волосах) персонала объекта «Марадыковский» и населения, проживающего в ЗЗМ объекта установлено:

- отсутствие загрязненности биосред (волос) мышьяком;
- загрязнение организма: железом, никелем и цинком, что может отрицательно влиять на состояние здоровья работающих и населения, в том числе способствовать накоплению в организме свинца и кадмия;

- отсутствие достоверных отличий содержания мышьяка и селена в биосубстратах группы контроля и группы наблюдения;
- наличие дефицита селена в организме всех обследованных;
- для персонала объекта группы наблюдения характерно повышенное выведение из организма магния, вероятно указывающее на состояние «хронического стресса».

Таким образом, наличие приоритетных загрязнителей, характерных для деятельности ОУХО «Марадыковский» в биосредах персонала и населения не установлено.

Литература

1. Скальный А.В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных климатогеографических регионов: автореф. дисс. ...докт. мед. наук – М., 2000. – 46 с.
2. Сусликов В.Л. Эколого-биогеохимическое районирование территорий – методологическая основа для оценки среды обитания и здоровья населения. – Чебоксары, 2001. – 40 с.
3. Скальная М. Г., Дубовой Р. М., Скальный А. В. Химические элементы – микронутриенты как резерв восстановления здоровья жителей России: монография. – Оренбург: РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 239 с.
4. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии: Методические указания (МУК 4.1.1483—03) / Иванов С. И., Подунова Л. Г., Скачков В. Б. и др. – М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. – 56 с.

ОЦЕНКА СТАТУСА ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ФГУП «НИИ ПРИКЛАДНОЙ АКУСТИКИ», ЗАНЯТЫХ НА РАБОТАХ В ОСОБЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

Д.А.Вяткин, И.П. Михайлюк

ФГУП «Научно-исследовательский институт прикладной акустики»

ФСТЭК России, г. Дубна

denis.vyatkin@niipa.ru

Работа в особых условиях труда предполагает наличие воздействия неблагоприятных факторов на организм человека. Во время проведения работ на базе института (ФГУП «НИИ ПРИКЛАДНОЙ АКУСТИКИ»), воздействие особых условий

носит дискретный и разнонаправленный характер и несет сочетание факторов физической, химической, биологической природы и факторов трудового процесса.

Особенностью воздействия неблагоприятных факторов является отсутствие хронического влияния данных факторов на здоровье работников предприятия. Воздействие неблагоприятных факторов может приводить, как к сочетанному (синергизм), так и к разнонаправленному (антагонизм) влиянию на организм человека, и носит комплексный характер.

Оценка статуса здоровья работников предприятия проведена в объеме в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития № 302 от 12.04.2011 года, в рамках ежегодно проводимых медицинских осмотров.

Контингент лиц, среди которых проведено исследование, проживают на одной территории, и работают в пределах одного подразделения предприятия.

В качестве оцениваемых параметров рассчитывались средний возраст исследуемых в данном году; подсчет количества работников с каждой нозологической формой (диагнозом); структура заболеваемости – отношение числа отдельных случаев заболеваний-клинические диагнозы, к всего случаев заболеваний на 100 человек населения, выраженная в %; общая заболеваемость – отношение числа всех заболеваний в году к численности всего предприятия, на 1000 человек, выраженная в ‰ (табл. 1 и 2). В результате проведенного исследования выявлено увеличение общей заболеваемости на 290‰, начиная с 2009 по 2011 годы (с 185 до 475‰). В структуре заболеваемости преобладание ангиодистонического синдрома-18%, ДДПОП -14%, снижение доли ВСД с 11 до 8,8 %, а также обострений хронического гастрита.

Вместе с тем на фоне проведения активных лечебно-диагностических мероприятий с 2011 по 2013 год, с учетом персонифицированных результатов, полученных в результате ежегодного медосмотра, активное проведение предсменных и послесменных медицинских осмотров и открытие дневного стационара на базе медицинского пункта предприятия позволило значительно снизить заболеваемость с 475 до 420‰, а в структуре заболеваемости – снизить заболевания ВСД с 8,8% до 7,1%, хроническим гастритом – с 6,2% до 3,2%, а по ряду заболеваний полностью получить практически «нулевой» результат по заболеваемости в 2013 году. Несмотря на проводимые мероприятия, на 2013 год сохраняется высокий уровень заболеваемости ДДПОП – 13,5%. Проведенные исследования показали, что в результате работы в особых условиях могут развиваться заболевания, связанные с воздействием

неблагоприятных факторов. Существуют ряд заболеваний, которые имеют независимое течение и развитие, не связанное с работой в особых условиях.

Таблица 1 – Сводные данные показателей здоровья работников

Критерии	Периоды наблюдения		
	2009	2011	2013
Средний возраст ± std. откл.	41,8 ±10,3	39,9±9,9	41,1±10,5
Количество исследованных, чел.	35	58	100
Средняя численность работников в году, чел.	292	335	369
Общая заболеваемость, ‰	185	475	420
Год проведения лечебно-профилактических мероприятий, «Дневной стационар» на базе медпункта предприятия и т.д.	-	+	+

Таблица 2 – Структура заболеваемости, с преобладающими формами по годам

Заболевания	Периоды наблюдения, доля в структуре заболеваемости, в %		
	2009	2011	2013
Вегето-сосудистая дистония (ВСД)	11	8,8	7,1
Аллергия неуточненная (АН)	7,4	менее0,6	менее0,6
Гипертоническая болезнь 2-3 ст	7,4	менее 0,6	менее 0,6
Обострение хронический гастрит	5,6	6,3	3,9
Диффузный зоб	3,7	3,7	1,3
Дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника (ДЦПОП)	1,9	14	13,5
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3,7	5	3,0

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий, проводимых в том числе, сотрудниками медицинского пункта предприятия, приводит к значительному снижению риска возникновения и дальнейшего развития заболеваний у работников, работающих в особых условиях труда.

ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНЕ
ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ
ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Э.Ю. Гюльмамедов, М.Ю. Комбарова, В.В. Смирнов
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
gpech@fmbamail.ru

В настоящее время концепция оценки риска здоровью населения практически во всех странах мира и международных организациях рассматривается в качестве

главного механизма разработки и принятия управленческих решений в области охраны здоровья населения, проживающего в районах расположения химически опасных объектов (ХОО), и разработки профилактических мероприятий противодействия вредным факторам среды обитания [1-2].

Роль методологии оценки риска здоровью в системе обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения возрастает в последнее время значительными темпами.

В рамках научно-исследовательской работы «Экспертиза» проведена оценка риска здоровью населения, проживающего в зоне защитных мероприятий объектов по уничтожению химического «Почеп», «Марадыковский», «Леонидовка», «Щучье» в соответствии с программой, представленной в Руководстве Р.2.1.10.1920-04» [3].

Для оценки безопасности условий проживания населения в зоне защитных мероприятий объектов по уничтожению химического оружия (ОУХО), были рассчитаны риски канцерогенных и неканцерогенных эффектов.

Анализ риска выполнен по расчетным среднегодовым концентрациям всех химических веществ от выбросов объектов УХО «Почеп», «Марадыковский», «Леонидовка», «Щучье».

На этапе идентификации опасности были выявлены приоритетные химические загрязняющие вещества от каждого ОУХО.

Моделирование рассеивания выбросов от ОУХО в выбранном расчетном прямоугольнике позволило рассчитать среднегодовые концентрации в точках воздействия, расположенных на границе санитарно-защитной зоны объекта, а также на селитебной территории близ расположенных населенных пунктов, попадающих в зону потенциального влияния выбросов ОУХО.

На основании анализа территориального распределения среднегодовых привносимых уровней загрязнения установлено, что основными загрязнителями, определяющими максимальные уровни среднегодовых концентраций в расчетных точках, являются: азота диоксид, серы диоксид, углерода оксид, углеводы предельные C₁₂-C₁₉, взвешенные вещества для ОУХО «Марадыковский»; диФосфора пентаоксид, азота диоксид, серы диоксид для ОУХО «Почеп»; серы диоксид, азота диоксид, взвешенные вещества для ОУХО «Леонидовка»; углерода оксид, 1-Метилпирролидин-2-он (N-Метил-2-пирролидон), азота диоксид для ОУХО «Щучье». Расчеты неканцерогенного риска веществ, определяющие максимальные уровни среднегодовых

концентраций, показали, что уровни хронического неканцерогенного риска не превышали приемлемых значений риска ($HQ < 1$).

Максимальные значения коэффициентов опасности составили по углеводам предельным $C_{12}-C_{19}$ – $1,89E-03$ от ОУХО «Марадыковский»; дифосфора пентаоксиду – $1,20E-01$ от ОУХО «Почеп»; серы диоксиду – $7,46E-05$ от ОУХО «Леонидовка»; углерода оксиду – $7,84E-03$ от ОУХО «Щучье». Канцерогенный риск рассчитан от каждого ОУХО.

Согласно анализу полученных результатов установлено, что уровень суммарного канцерогенного риска не превышает значения $1,80E-11$ – «Почеп», $2,7E-08$ – «Марадыковский», $9,54E-09$ «Леонидовка», $4,75E-08$ «Щучье».

Также установлен долевым вклад каждого канцерогена в суммарный индивидуальный канцерогенный риск.

Сажа вносит основную дозовую нагрузку в канцерогенный риск во всех объектах УХО. Максимальные значения канцерогенного риска от сажи составили $1,69E-06$ мг/(кг х день) от ОУХО «Марадыковский», $3,61E-07$ мг/(кг х день) от ОУХО «Леонидовка», $1,77E-08$ мг/(кг х день) от ОУХО от ОУХО «Почеп», $3,55E-06$ мг/(кг х день) от ОУХО «Щучье».

Уровни индивидуального канцерогенного риска от воздействия всех канцерогенов соответствуют первому диапазону рисков и оцениваются как пренебрежимо малые (уровень De minimis).

Оценка уровней приземных среднегодовых концентраций и риска для здоровья населения показала, что привносимое ОУХО «Почеп», «Марадыковский», «Леонидовка», «Щучье» загрязнение атмосферного воздуха по всем критериям не создаст значимый риск для здоровья населения, проживающего в зоне защитных мероприятий объектов УХО, и соответствует приемлемому уровню.

Литература

1. Онищенко Г.Г., Новикова С.М, Рахманин Ю.А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.:НИИ ЭЧиГОС. – 2002. – 408 с.
2. Сорокин Н.Д. Охрана окружающей среды на предприятии в 2009 г. – СПб.: ВИС, 2009. – 695 с.
3. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. Р.2.1.10.1920 – 04.

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА
ЖЕНСКОГО И МУЖСКОГО ПЕРСОНАЛА ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ С
ПОВЫШЕННОЙ ХИМИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТЬЮ

А.Н. Жекалов,¹ Н.А. Ткачук,¹ А.С.Крючкова,¹ Л.Г.Аржавкина,¹ Т.В. Харченко,^{1,2}
В.И.Власов,³ Ю.А. Квасов¹

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

2 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Министерства образования РФ,
г. Санкт-Петербург

3 – 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

По современным представлениям психовегетативные дисфункции являются начальной платой за адаптацию в условиях ломки сложившихся стереотипов (социальных, профессиональных, семейных и др.) у самых трудоспособных и перспективных возрастных групп населения. Персонал, работающий на химически опасных предприятиях в специфических условиях и при угрозе возникновения экстремальной ситуации, испытывает постоянный психоэмоциональный стресс, приводящий к изменению их психофизиологического статуса. Вместе с тем одной из наиболее актуальных в работе органов здравоохранения остается проблема полноценного мониторинга состояния здоровья населения. Очевидно, что решение этой проблемы должно основываться на использовании современной методологии изучения человека, как с биологических, так и с социопсихологических позиций, и ряде общепринятых определений. Особого внимания среди последних заслуживает такое понятие, как «качество жизни».

Представлен сравнительный анализ качества жизни и результатов психологического обследования мужского и женского персонала, работавшего на промышленных предприятиях с повышенной химической опасностью.

Уровень психологического комфорта (как субъективное психологическое состояние) определялся с помощью «Анкеты самооценки состояния». Для определения уровня ситуационной (как текущее, актуальное, субъективное состояние) и личностной (как устойчивое субъективное представление об обычном состоянии) тревожности

использовалась шкала Ч.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина. Для оценки состояния вегетативной нервной системы вычислялся вегетативный индекс Кердо. Исследование качества жизни персонала осуществлялось на основании протокола субпопуляционного исследования с выделением следующих составляющих: определение минимального объема основной выборки, обеспечение репрезентативности выборки по полу, а также стратификации по типу химических веществ на предприятии. Для проведения субпопуляционного исследования качества жизни в выборке персонала химически опасных предприятий использовали общепринятый в мире опросник MOS SF-36, содержащий восемь концепций здоровья, т.е. восемь самостоятельных шкал, с помощью которых измеряют качество жизни в популяционных и субпопуляционных исследованиях. Выявлено, что у всех категорий обследованных вследствие воздействия экстремальных психоэмоциональных факторов, связанных с химической опасностью и витальной угрозой, снижаются показатели качества жизни и нарушается психовегетативный статус. Установлены особенности нарушений качества жизни и психоэмоционального состояния у мужского и женского персонала предприятий химической промышленности в зависимости от работы с химическими веществами различного механизма действия. Определены закономерности изменения качества жизни в зависимости от пола респондента и доказано, что значения показателей качества жизни мужчин значимо выше соответствующих показателей у женщин.

Показано, что уровень качества жизни людей, работающих с более опасными химическими веществами, ниже, чем у персонала, контактировавшего с менее опасными веществами.

К ВОПРОСУ ДЕТОКСИКАЦИОННОГО ПИТАНИЯ РАБОТАЮЩИХ ЖЕНЩИН

А.В. Истомин¹, Л.М. Сааркопелль¹, Р.С. Рахманов², Л.А. Могиленкова³

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

fncg@yandex.ru

Федеральное бюджетное учреждение науки

2 – ФБУН «Нижегородский НИИ гигиены и профпатологии», г. Н. Новгород

niiigp@mail.ru

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

gpech@fmbamail.ru

В условиях современного производства работающие подвергаются воздействию комплекса различных неблагоприятных производственно-

профессиональных факторов. Сочетанное и комбинированное воздействие факторов рабочей среды и трудового процесса может создавать дополнительную нагрузку на защитные механизмы организма, увеличивая тем самым риск развития различных заболеваний. В связи с этим одним из приоритетных направлений медицины труда в современных условиях развития ведущих отраслей промышленности России становится проблема обеспечения эффективности и надежности профессиональной деятельности, сохранение должного уровня здоровья работающих.

Здоровье человека формируется, начиная с периода внутриутробного развития, и во многом зависит от здоровья матери. Поэтому недостаточное внимание к охране здоровья женщины может приводить к различным нарушениям здоровья и репродуктивной функции. Наличие причинно-следственных связей, действующих между производственными факторами и изменением процессов детоксикации, других показателей функционального состояния организма, повышением заболеваемости персонала различных производств и их потомства, побуждает к поиску новых информативных методов и средств, уточняющих и объективизирующих эти зависимости у женщин, способствующих наиболее результативным формам оздоровительной и профилактической работы.

Нами изучена роль производственных факторов в формировании нарушений соматического и репродуктивного здоровья работниц хлебопекарного, машиностроительного и резинотехнического производств. Оценено влияние этих факторов на состояние адаптационных возможностей, иммунного статуса, перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты организма работниц.

Получены научные данные, аргументирующие использование детоксикационного питания с применением специализированных продуктов, содержащих пектин, для оптимизации функционального состояния организма работниц, подвергающихся воздействию комплекса неблагоприятных факторов производственной среды.

Результаты клинико-лабораторного обследования работниц изученных производств с определением белкового, витаминного, минерального обмена, иммунного и антиоксидантного статуса, доказывают, что включение в рацион специализированных продуктов (напитков), обогащенных пектином, способствует улучшению функционального состояния основных барьерных и детоксицирующих органов и систем, коррекции ведущих патогенетических механизмов токсичности промышленных ядов. Кроме того, отмечен положительный эффект в плане

обеспеченности организма рабочих некоторыми витаминами и минеральными веществами, что способствует увеличению адаптационных резервов организма в предупреждении неблагоприятного влияния факторов производственной и окружающей среды на здоровье работников.

АНАЛИЗ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ
НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНАХ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ, С
ДЕЯТЕЛЬНОСТЬЮ ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

М. Ю. Комбарова, Е.Н. Нечаева

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

gpech@fmbamail.ru

С целью установления причинно-следственной связи опасности факторов внешней среды для здоровья населения, проживающего в зонах защитных мероприятий объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия (ЗЗМ ОХУХО), рассчитывались риски для состояния здоровья населения по данным заболеваемости. Экспертиза по установлению связи с деятельностью ОХУХО проводилась по реальным и относительным рискам с оценкой степени напряженности медико-экологической ситуации на территориях исследования.

Комплексная эколого-гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации и реального риска здоровью людей была выполнена в соответствии с Методическими рекомендациями [1-3].

Абсолютный риск (AR) при этом определялся как показатель уровня заболеваемости (на 1000 человек). Относительный риск (RR) оценивался как разница показателей заболеваемости в сравниваемых группах. Атрибутивная фракция (AtrF) рассчитывалась по формуле и указывает на долю дополнительных заболеваний, обусловленных воздействием вредных факторов. На основании AtrF оценивалась этиологическая доля (EF) – как степень экологической обусловленности нарушений состояния здоровья в зависимости от значения относительного риска.

Исследованиями 2009–2015 гг. не установлено влияния атмосферных выбросов ОХУХО на состояние среды обитания населения. Отмеченные нарушения гигиенических нормативов состояния атмосферного воздуха, почвы, поверхностных водоемов, снегового покрова, питьевой воды, связанные с существованием природных и местных источников загрязнения среды обитания населения, позволили оценить

медико-экологическую ситуацию состояния среды обитания населения, как «удовлетворительную» (1 ранг) – по состоянию атмосферного воздуха.

Оценка степени напряжённости медико-экологической ситуации по показателям относительных рисков заболеваний среди населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, показала, что условно катастрофической и критической степени напряженности медико-экологической ситуации по рангам состояния здоровья населения, проживающего в исследуемых зонах, не выявлено. Относительно-напряженная медико-экологическая ситуация среди взрослого населения отмечена на двух территориях только по распространенности болезней системы кровообращения.

Среди детей по распространенности болезней системы кровообращения выявлена существенно-напряженная ситуация на одном объекте. Вместе с тем относительно-напряженная медико-экологическая ситуация отмечалась в двух зонах по показателям распространенности новообразований.

Относительные риски первичной заболеваемости не выявили условно катастрофической и критической степени напряженности медико-экологической ситуации на исследуемых территориях. Только относительно-напряженная медико-экологическая ситуация отмечалась в трех зонах.

Оценка степени напряжённости медико-экологической ситуации по показателям относительных рисков общей и первичной заболеваемости среди населения двух территорий вообще не выявила напряженности.

Таким образом, степень напряжённости медико-экологической ситуации по показателям относительных рисков заболеваемости взрослого и детского населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО большинства исследуемых объектов, была удовлетворительной или относительно напряженной. Учитывая удовлетворительную экологическую ситуацию и отсутствие рисков по большинству заболеваний, а также удовлетворительную или относительно напряженную степень медико-экологической ситуации по показателям относительных рисков общей и первичной заболеваемости можно сделать вывод об отсутствии причинно-следственной связи состояния здоровья населения с деятельностью ОХУХО.

Литература

1. Комплексная гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения. Методические рекомендации. М., 1997. – 27 с.

2. Нагорный С.В., Маймулов В.Г., Малеванный И.Н. др. Методика определения экологически обусловленного реального риска здоровью людей и степени напряженности медико-экологической ситуации // Мед. труда и пром. экология. – 1998. – №5. – С. 13–15.

3. Нагорный С.В., Маймулов В.Г., Цибульская Е.А. и др. Установление степени напряженности медико-экологической ситуации и реального риска здоровью людей в регионах и населенных пунктах в связи с воздействием вредных химических веществ окружающей среды // Мед. труда и пром. экология. – 1998. – №5. – С. 74–76.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА ДЕТСКОГО
НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА (Г. ПРИОЗЕРСК,
ЛЕНИНГРАДСКАЯ ОБЛАСТЬ)

Е.К. Ланге, О.Н. Танюхина, Л.Е. Колесников, О.И. Бурова, С.В. Лобякина,
О.В. Софронова

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

gpech@fmbamail.ru

Проблема дисбаланса макро- и микроэлементов в организме человека актуальна для большинства регионов России, включая Северо-Западный Федеральный округ. Среди причин возникновения отклонений указываются многие факторы – генетические, заболевания, питание, образ жизни. Основополагающую роль играют условия окружающей среды. Биогеохимическая среда северных территорий из-за бедных подзолистых почв, слабо минерализованной питьевой воды, характеризующаяся пониженным содержанием жизненно важных химических элементов, и высокая техногенная нагрузка создают условия для нарушений минерального обмена и возникновения эколого-зависимых заболеваний у человека [1-4]. Детский организм в силу его функциональной незрелости крайне чувствителен к изменению внешних факторов, влияющих на баланс микроэлементов, к поступлению в организм вредных химических веществ, особенно тяжелых металлов. Выявлены особенности элементного статуса у детей в зависимости от возраста и пола, проявляющиеся в различиях в процессах адаптации растущего организма к изменяющимся условиям окружающей среды и жизнедеятельности. Скрининг детского населения на выявление гипо- и гипермикроэлементозов необходим для предупреждения развития и профилактики заболеваний, связанных с дисбалансом химических элементов в организме [5-7]. Целью данной работы стало выявление

региональных особенностей элементного статуса детского населения, постоянно проживающего в Северо-Западном регионе (г. Приозерск, Ленинградская область).

В 2011 г. были собраны и проанализированы образцы волос, взятых у 25 детей (10 девочек, 15 мальчиков) в возрасте 5–14 лет, постоянно проживающих на территории г. Приозерска. В образцах волос согласно методическими указаниями МУК 4.1.1482-03 определялась концентрация 17 химических элементов методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (ИСП-МС). Референтные значения содержания химических элементов в волосах были взяты из работы А.В.Скального [8], где приведены данные для возрастной группы 1–18 лет. Результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. – Концентрация химических элементов (мг/кг) в волосах детей 5–14 лет, проживающих в г. Приозерске

Элемент	Девочки			Мальчики			Референ. знач. q25–q75
	M±SE	Me	q25–q75	M±SE	Me	q25–q75	
Макроэлементы							
Ca	599±153	490	244–793	420±56	363	290–564	524–611
K	н/д	н/д	н/д	121±28	89	53–165	53–663
Mg	40±9	27	20–40	28±4	27	14–37	18–56
Na	н/д	н/д	н/д	218±60	155	73–212	75–562
Эссенциальные микро- и ультрамикроэлементы							
Fe	17±3	16	14–19	18±2	15	14–17	13–27
Cu	7,2±1,3	6,3	5,7–7,5	8,6±1,3	7,5	6,2–7,8	8–12
Co	0,027±0,005	0,025	0,016–0,033	0,021±0,003	0,018	0,013–0,022	0,02–0,11
Cr	0,51±0,12	0,43	0,13–0,84	0,77±0,08	0,78	0,63–0,85	0,26–0,70
Se	0,47±0,03	0,47	0,45–0,52	0,47±0,02	0,48	0,42–0,52	0,65–2,43
Mn	0,40±0,08	0,29	0,19–0,69	0,62±0,08	0,54	0,33–0,96	0,32–0,93
Zn	98±18	87	62–133	108±18	84	74–125	94–183
Ni	0,27±0,02	0,28	0,24–0,31	0,29±0,07	0,17	0,11–0,65	0,15–0,55
Токсичные микро- и ультрамикроэлементы							
Al	16±3	15	8–21	11±1	10	8,5–12	9–23
As	0,09±0,05	0,07	0,0001–0,08	0,06±0,03	0,0001	0,0001–0,09	0–0,69
Be	0,001±0,001	0,0003	0,00001–0,0006	0,0007±0,0002	0,0004	0,00001–0,0012	0–0,01
Cd	0,080±0,021	0,049	0,031–0,14	0,090±0,018	0,057	0,036–0,14	0,03–0,18
Pb	1,27±0,31	1,09	0,72–1,74	1,89±0,33	1,88	0,76–2,91	0,76–2,73

Примечание. Me – медиана, q25 – нижний квартиль; q75 – верхний квартиль; M – среднее арифметическое; SE – стандартная ошибка; н/д – нет данных.

Таблица 2. – Частота отклонений от нормы по результатам элементного анализа волос у детей г. Приозерска, %

Элемент	Девочки (n=10)			Мальчики (n=15)		
	Понижено	Норма	Повышено	Понижено	Норма	Повышено
Макроэлементы						
Ca	50,0	10,0	40,0	73,3	6,7	20,0
K	н/д	н/д	н/д	18,2*	81,8*	0*
Mg	20,0	80,0	0	33,3	60,0	0,07
Na	н/д	н/д	н/д	27,3*	63,6*	9,1*
Эссенциальные микро- и ультрамикроэлементы						
Fe	10,0	80,0	10,0	6,67	86,66	6,67
Cu	80,0	0	20,0	80,0	13,33	6,67
Co	40,0	60,0	0	53,3	46,7	0
Cr	30,0	40,0	30,0	6,67	20,0	73,33
Se	100	0	0	100	0	0
Mn	50,0	50,0	0	6,67	66,66	26,67
Zn	50,0	40,0	10,0	60,0	33,33	6,67
Ni	10,0	90,0	0	26,67	46,66	26,67
Токсичные микро- и ультрамикроэлементы						
Al	26,7	73,3	0	30,0	60,0	10,0
As	0	100	0	0	100	0
Be	0	100	0	0	100	0
Cd	20,0	70,0	10,0	13,33	80,0	6,67
Pb	30,0	60,0	10,0	20,0	42,11	26,67

Примечание. * – n=11.

Макроэлементы. Содержание Ca в волосах детей было в основном снижено, особенно у мальчиков, в группе которых частота отклонений от нижней границы нормы составила более 70%. Концентрация K и Na у большинства мальчиков (64–82%) была в пределах референтных величин, и тяготела к нижней границе нормы. Содержание Mg в волосах детей в основном была в норме, особенно в группе девочек – 80% случаев, против 60% – у мальчиков. Более трети мальчиков имели сниженные показатели.

Эссенциальные микро- и ультрамикроэлементы. Содержание Fe в волосах у обеих групп детей было в основном нормальным 87–80%, и соответствовало нижней границе нормы. Концентрация Cu была снижена у 80% детей в обеих группах, и не превысила 8 мг/кг. У 40% девочек и 53% мальчиков было снижено содержание Co. Содержание Cr у девочек 60% отличалось от нормы, с одинаковой частотой ниже и выше референтного значения. У 73% мальчиков отмечено повышенное содержание Cr (медиана 0,78 мг/кг).

Содержание Se было снижено в 100% случаев. У девочек концентрация Mn в 50% случаев была снижена, почти у трети мальчиков, наоборот, повышена. Содержание Zn у 50-60% детей было ниже нормы. Концентрация Ni соответствовала норме у 90% девочек и у 47% мальчиков.

Токсичные микро- и ультрамикроэлементы. Содержание токсичных элементов в основном не превышало референтные значения. Исключением у девочек было превышение по концентрации Cd и Pb (по 10% случаев), у мальчиков – по концентрации Al, Cd (7–10%) и Pb (27%).

Таким образом, у детей, постоянно проживающих в г. Приозерске, отмечен выраженный дефицит жизненно важных макро- и микроэлементов – кальция, меди, кобальта, селена, марганца, цинка. У большинства мальчиков концентрация хрома была выше нормы. У трети детей из этой группы отмечено накопление в волосах марганца и свинца.

Литература

1. Авцын А.П., Жаворонков А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Ермаков В. В. Геохимическая экология организмов как следствие системного изучения биосферы // Проблемы биогеохимии и геохимической экологии.– М.: Наука, 1999. – С. 152-183.
3. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. М.: Мир, 2004. – 216 с.
4. Горбачев А.Л., Скальный А.В., Луговая Е.А., Ломакин Ю.В. Некоторые закономерности элементного статуса жителей северных регионов России на фоне биогеохимической характеристики Севера // Вестник восстановительной медицины. – 2008. № 5А (28). – С. 22–25.
5. Детков В.Ю. Элементный статус детского населения Северо-Западного федерального округа России // Микроэлементы в медицине. – 2012. – Т. 13(2). – С. 29–33.
6. Детков В.Ю., Скальный А.В. Содержание химических элементов в волосах детей, проживающих в Санкт-Петербурге // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. – 2013. – Т. 4 (44). – С. 155–158.
7. Луговая Е.А., Максимов А.Л., Степанова Е.М. Особенности минерального обмена у старших школьников г. Магадан // Вестн. ДВО РАН. – 2013. – №5. – С.133-137.
8. Скальный А.В. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО Центр биотической медицины) // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4 (1). – С.55–56.

ОЦЕНКА КОЛЛЕКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ РАБОТНИКОВ
ВРЕДНЫХ (ОПАСНЫХ) ПРОИЗВОДСТВ

И.Л. Мызников¹, В.В. Довгуша², С.В. Протасов³

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

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

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

myznikov@nm.ru

В ранее представленных нами на Пленуме 2015 года материалах доклада [2] были изложены подходы к интегральной оценке результатов диспансеризации населения по приказу Минздрава РФ от 3 февраля 2015 года № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» [7].

В качестве положительного опыта был продемонстрирован результат применения аналогичного подхода в рамках ведомственных документов в интересах Медицинской службы Вооружённых сил Российской Федерации [1, 3 - 6].

В приказе Минздрава РФ 2015 года № 36ан опубликована классификация групп состояния здоровья по результатам диспансеризации. В развитие ранее действовавшего приказа Минздрава РФ 2012 года №1006н, группа III в действующем документе разделена на две подгруппы, что удобно для планирования тактики диспансеризации населения и организации лечебно-профилактической работы и пропаганде здорового образа жизни.

В основу классификации положены следующие критерии:

I группа состояния здоровья – граждане, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, отсутствуют факторы риска развития таких заболеваний или имеются указанные факторы риска при низком или среднем суммарном сердечно-сосудистом риске и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний).

II группа состояния здоровья – граждане, у которых не установлены хронические неинфекционные заболевания, имеются факторы риска развития таких заболеваний при высоком или очень высоком суммарном сердечно-сосудистом риске и которые не нуждаются в диспансерном наблюдении по поводу других заболеваний (состояний).

IIIa группа состояния здоровья – граждане, имеющие хронические неинфекционные заболевания, требующие установления диспансерного наблюдения

или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, а также граждане с подозрением на наличие этих заболеваний (состояний), нуждающиеся в дополнительном обследовании;

Шб группа состояния здоровья – граждане, не имеющие хронические неинфекционные заболевания, но требующие установления диспансерного наблюдения или оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи по поводу иных заболеваний, а также граждане с подозрением на наличие этих заболеваний, нуждающиеся в дополнительном обследовании.

В интересах мониторинга и оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий взрослого населения по этому приказу можно применять введённый нами ранее в научный оборот «индекс состояния здоровья населения» (ИСЗН) [2]:

$$\text{ИСЗН} = [(1+A) / (1+A+2\cdot B+3\cdot (B1+B2))] \cdot 100 \text{ (усл. ед.)},$$

где А – доля лиц с I группой здоровья, в %;

В – доля лиц со II группой здоровья, в %;

В1 – доля лиц с IIIa группой здоровья, в %;

В2 – доля лиц с IIIб группой здоровья, в %.

Чем выше значение ИСЗН, тем лучше состояние здоровья в исследуемом контингенте. Единицы в формулу в числитель и знаменатель введены для исключения некорректной операции или нулевого значения при крайних вариантах распределения по группам состояния здоровья (что практически крайне маловероятно, но не может быть исключено теоретически).

Контрольный пример. При обследовании одного предприятия химической промышленности было получено следующее распределение работников по группам состояния здоровья: I – 75%, II – 20%, IIIa – 2,5%, IIIб – 2,5%. При обследовании второго предприятия: I – 85%, II – 8%, IIIa – 5%, IIIб – 2%.

ИСЗН на первом предприятии равен 58,02 усл. ед., на втором – 69,92 усл. ед.

Подобный подход применим как для формирования поперечных оценочных срезов (исследование различных предприятий), а также для пролонгированного наблюдения или ретроспективного эпидемиологического анализа по выбранному производству.

Перспективен он и в расчёте популяционного риска здоровью людей от комплексного воздействия вредных (опасных) производственных факторов.

Предлагаемый нами подход применим к 3-му подуровню Концептуальной модели показателей состояния здоровья [8] и может быть эффективным в санитарно-

гигиеническом мониторинге, так как связан с данными – результатами процессов, имеющих место при взаимодействии человека с системой здравоохранения.

Литература

1. Мызников И.Л. «Коэффициент здоровья» как инструмент сравнительной оценки качества здоровья в воинских коллективах // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2012. – №1-2 (47-48). – С. 202.
2. Мызников И.Л. и др. Использование результатов диспансеризации населения при оценке риска для здоровья населения // Сборник материалов Пленума Научного совета РФ по экологии человека и гигиене окружающей среды РФ «Методологические проблемы изучения, оценки и регламентирования химического загрязнения окружающей среды и его влияние на здоровье населения», Москва, 17-18 декабря 2015 года / Под ред. Ю.А. Рахманина. – М., 2012. – С. 286–287.
3. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья военнослужащих, проходящих службу по призыву на Северном флоте // Военно-медицинский журнал. – 2014. – №6. – С. 44–52.
4. Мызников И.Л., Полищук Ю.С. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у водолазов, проходящих службу в Кольском Заполярье // Гигиена и санитария. – 2014. – №4. – С. 61–66.
5. Мызников И.Л., и др. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм плавсостава Северного флота // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2013. – № 2. – С. 13–20.
6. Мызников И.Л. и др. Состояние здоровья, заболеваемость и травматизм у моряков в экипажах подводной лодки // Морской медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 4–12.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (Информационно-поисковая система «Гарант», доступ 12.08.2016 года) [Электронный ресурс].
8. Национальный стандарт РФ. ГОСТ Р ИСО/ТС 21667-2009 «Информатизация здоровья. Концептуальная модель показателей состояния здоровья» (Health informatics. Health indicators conceptual framework) (Информационно-поисковая система «Гарант», доступ 12.08.2016 года) [Электронный ресурс].

ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ
ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНАХ ЗАЩИТНЫХ
МЕРОПРИЯТИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ОБЪЕКТОВ

Е.Н.Нечаева, М.Ю. Комбарова,

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

gpech@fmbamail.ru

Человек, с одной стороны, обладает определенной биологической конституцией, приобретенной в результате эволюционного развития, и подвержен влиянию природных факторов. С другой стороны, он формируется под воздействием социальных факторов, которые постоянно совершенствуются. В медицине, экономике, социологии, политологии оцениваются различные показатели всесторонних сфер жизни, которые связывают с понятием качества жизни. Концепция качества жизни привлекает внимание к личностному плану переживания ситуации болезни человеком, к субъективному восприятию возможности удовлетворения актуальных потребностей и полноценного социального функционирования [1, 3].

Основным инструментом изучения качества жизни являются профили (оценка каждого компонента качества жизни отдельно) и опросники (для комплексной оценки) [2]. Для оценки качества жизни населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным химическим объектам, нами проводилось популяционное исследование методом анкетирования. Была предложена структура показателей качества жизни населения, составленная на основе наиболее популярных опросников WHOQOL-100 (ВОЗ КЖ-100) и Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36), включающих 36 вопросов, отражающих 8 концепций (шкал) здоровья [4-6]. Нами была разработана специальная анкета изучения качества жизни населения, которая включала 42 признака различия. При составлении анкеты изучения качества жизни населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным химическим объектам, учитывались результаты экспертной оценки по определению номенклатуры показателей качества жизни, влияющих на риск условно «экологически обусловленных» заболеваний у населения исследуемой местности.

На оценку качества жизни оказывают влияние возраст, пол, национальность, социально-экономическое положение человека, характер его трудовой деятельности, религиозные убеждения, культурный уровень, региональные особенности, культурные традиции и многие другие факторы. Это сугубо субъективный показатель объективности, и поэтому оценка качества жизни респондентов возможна лишь в

сравнительном аспекте с максимальным нивелированием всех сторонних факторов. Для подробного анализа выбрано множество переменных, включающих в себя: характер проживания; число детей в семье; количество комнат, приходящихся на одного человека; степень обеспеченности основными бытовыми предметами, характер водоснабжения и т.д.

Удовлетворенность жизнью рассматривается как интегральный показатель, и изменчивость его зависит от наличия определенной социальной поддержки, финансового статуса и собственных функциональных способностей. Важное значение при этом имеет возраст. Подавляющее большинство взрослого населения удовлетворено (полностью или частично) жилищными условиями, материальным положением, взаимоотношениями в семье, а также питанием. При этом большинство опрошенных лиц не отмечали конфликтных ситуаций в производственных условиях.

Самый сильный переменный фактор качества жизни - самооценка здоровья. Оказалось, что субъективное понятие здоровья играет более значимую роль, чем объективные показатели, т. е. представление людей о своем здоровье оказывается важнее самого «здоровья». Динамика изменения самочувствия населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным химическим объектам, показала, что у большей части населения оно ухудшилось в течение последнего года. Причинами ухудшения своего здоровья опрошенные лица чаще всего называли загрязнение окружающей среды (45,1%), низкий материальный уровень (24,8%), плохие бытовые условия (12,8%), конфликты в семье (10,4%). Выявлена прямая, сильная и статистически достоверная корреляционная связь самооценки здоровья со степенью удовлетворенности жилищными условиями ($r = 0,890$, $p < 0,05$). Вместе с тем отмечена сильная, обратная и статистически значимая корреляционная зависимость самооценки здоровья от размера жилой площади, приходящейся на одного человека в семье ($r = 0,910$, $p < 0,05$).

Таким образом, показатели качества жизни населения, проживающего на территориях, прилегающих к потенциально опасным химическим объектам, представляют субъективную характеристику фонового состояния здоровья, которую необходимо обязательно учитывать при оценке состояния здоровья наряду с результатами клинических исследований и показателями общественного здоровья.

Литература

1. Артюхов И.П. и др. Качество жизни жителей Крайнего Севера как один из критериев оценки здоровья // Здравоохранение РФ. – 2009. – № 2. – С. 18 – 21.

2. Новик А.А., Ионова Т.И., Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Учебное пособие для ВУЗов/ под ред. акад. РАМН Шевченко Ю.Л. – М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320 с.
3. Козлова О.Б. и др. Социально-психологическое исследование некоторых параметров качества жизни в связи с гигиенической оценкой жилой среды // Итоги и перспективы научных исследований по проблеме экологии человека и гигиены окружающей среды. – М., 2005. – С. 46 – 48.
4. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993.
5. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // TheHealth Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.
6. Ware J.E., Kosinski M., Keller S.D. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User`s Manual // The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1994.

МЕДИКО-ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ,
ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЗОНАХ ЗАЩИТНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ОБЪЕКТОВ ПО
ХРАНЕНИЮ И ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Е.Н. Нечаева, М. Ю. Комбарова

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

gpech@fmbamail.ru

В формировании негативной динамики состояния здоровья населения значительная роль принадлежит факторам окружающей среды в сочетании с социально-экономическими условиями. Показатели заболеваемости являются наиболее информативными среди данных о состоянии здоровья населения. Нарушения в состоянии здоровья, формирующиеся под влиянием факторов окружающей среды, носят неспецифический характер, и основным патогенетическим механизмом их действия является снижение резистентности, нарушение регуляторных систем организма, которые создают риск возникновения и прогрессирования заболеваний. Вместе с тем ряд заболеваний можно отнести к «условно экологически обусловленной» патологии. Термин «экологически обусловленная» патология часто используют в последнее время [1, 2, 5-7]. Авторами предложено следующее определение понятия «экологически

обусловленной» патологии: заболевания соматического и другого характера среди населения конкретной территории, частота которых стабильно превышает уровни показателей контрольных территорий, а причина их высокого уровня с достоверностью может быть отнесена к действию известных местных (региональных) вредных факторов среды обитания.

Заболевания, связанные с воздействием конкретного вредного фактора среды обитания и проявляющиеся характерными для действия причинного фактора симптомами и синдромами, обозначали ранее как «специфически экологически обусловленное заболевание» [4].

Перечень болезней и патологических состояний, характерных при воздействии на человека соответствующих вредных химических веществ, используется для обнаружения возможного развития «условно специфической» патологии у населения, проживающего в зонах защитных мероприятий объектов по хранению и объектов по уничтожению химического оружия (ЗЗМ ОХУХО). Перечень этих болезней используется также при мониторинге за состоянием здоровья исследуемых контингентов и ведении медико-санитарных паспортов на территории возможного риска [7].

Сущность медико-экологической оценки изменений здоровья населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, в связи с действием вредных факторов среды обитания заключается в экспертном исследовании и анализе динамики отклонений от среднего - «фонового», «регионального» или «контрольного» уровней как отдельных показателей изменения состояния здоровья популяции, так и отдельных групп.

Показатели первичной и общей заболеваемости (распространенности) среди всего населения и отдельных возрастных групп, как по сумме всех болезней, так и по отдельным классам болезней и нозологическим формам, отражают не только состояние здоровья всех категорий населения (взрослые, подростки, дети), но и дают информацию о неспецифическом воздействии на здоровье человека факторов среды обитания во всех их разнообразиях. Рост заболеваемости в динамике может указывать на возрастающую интенсивность патогенетических механизмов в ухудшении здоровья популяции вследствие экологического неблагополучия. Для медико-статистического анализа состояния здоровья населения часто используется термин «лидирующая» патология. Понятие «лидирующая» патология обозначает болезни различных классов, показатели которых на исследуемой территории стабильно (на протяжении не менее 5 лет) статистически значимо превышали фоновые (или показатели сравниваемых

территорий), но причина их роста (или высокого уровня) до определенного уровня не установлена. При этом в составе «лидирующей» патологии могут оказаться как «экологически обусловленные» заболевания, так и заболевания, обусловленные другими причинными факторами. Оценка показателей заболеваемости населения проводилась на фоне данных о вредных химических веществах в различных объектах среды обитания (атмосферном воздухе, воде питьевой и поверхностных водоемов, снежном покрове, почве). Показатели общей заболеваемости (распространенности) среди взрослого населения, проживающего в ЗЗМ исследуемых ОХУХО («Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка», «Щучье»), в среднем за 2010-2015 гг. оказались ниже (1171,6) средне областных (1352,5) и средне российских (1439,8 на 1000 взрослого населения) уровней. Итоговые уровни общей заболеваемости детского населения исследуемой территории (1481,2 на 1000 детей) в среднем за 2010-2015 гг. также оказались ниже показателей общей заболеваемости населения области и Российской Федерации (2160,7 и 2339,5 на 1000 детей соответственно), принятых за контроль, и имели при сравнении статистически достоверную разницу ($t > 2$; $p < 0,05$).

Статистически значимые различия выявлены и при сравнении уровней первичной заболеваемости взрослого и детского населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО (358,4 и 1123,6 на 1000), с показателями первичной заболеваемости в области (555,2 и 2339,5 на 1000) и Российской Федерации (558,7 и 1892,2 на 1000 взрослых и детей соответственно, $t > 2$, $p < 0,05$). По сравнению с предыдущим исследованием 2003-2005 гг. итоговые показатели заболеваемости снизились.

Анализ динамики показателей заболеваемости среди детского населения выявил убыль уровней заболеваемости. Темп убыли распространенности болезней среди детей, проживающих в ЗЗМ ОХУХО, составил 30,0%, а первичной заболеваемости – 37,2%. Этот показатель в контрольных группах был значительно ниже: 4,1% и 2,4% в области и 4,5% и 3,3% в РФ. Структуры заболеваемости детского населения сравниваемых территорий были сходны.

При сопоставлении показателей заболеваемости населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, с пороговыми массовыми неинфекционными заболеваниями [3] выявлено, что на территориях ЗЗМ заболеваемость ниже порога, т.е. не требует установления связи с факторами риска среды обитания и объектами, являющимися вероятными источниками неблагоприятного воздействия на здоровье населения. Медико-статистический анализ заболеваемости населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, по классам отдельных заболеваний позволил рассчитать относительные риски (RR) состояния здоровья

населения района и этиологические доли (EF) по данным распространенности болезней и первичной заболеваемости населения [8]. При сравнении показателей заболеваемости с данными области выявлена нулевая ($EF = 0$) или малая ($EF < 33$) степень этиологической доли в обусловленности нарушений здоровья населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО, экологическим фактором.

Таким образом, состояние здоровья населения, проживающего в ЗЗМ ОХУХО («Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка», «Щучье»), на протяжении 6 лет (2010-2015 гг.) не отличалось от здоровья населения области и Российской Федерации в целом.

Литература

1. Гичев Ю.П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека (печальный опыт России). – М.; Новосибирск: СО РАМН, 2002. – 230 с.
2. Гичев Ю.П. Экологическая обусловленность основных заболеваний и сокращения продолжительности жизни. – Новосибирск, 2000. – 90 с.
3. Методические рекомендации 5.1.0081-13: Определение порогов массовой неинфекционной заболеваемости и их использование в планировании надзорных мероприятий.
4. Нагорный С.В., Маймулов В.Г., Малеванный И.Н. и др. Методика определения экологически обусловленного реального риска здоровью людей и степени напряженности медико-экологической ситуации // Мед. труда и пром. экология. – 1998. – №5. – С. 13–15.
5. Олейникова Е.В., Нагорный С.В., Зуева Л.П. Алгоритм диагностики экологически обусловленных болезней // Токсикология, гигиена, профпатология при работе с опасными химическими веществами: инф. сб. № 5 – Хим. безопасность: наука – практике. – СПб., 2011. – С. 41 – 46.
6. Олейникова Е.В., Зуева Л.П. Экологическая эпидемиология в решении проблем социально-гигиенического мониторинга // Здоровье населения и среда обитания: информационный бюллетень. – 2006. – №5/158. – С. 23–28.
7. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М., 2004.
8. Олейникова Е.В., Зуева Л.П., Нагорный С.В., Экологически обусловленные заболевания (реальность существования, недостатки определения и регистрации) // Здоровье населения и среда обитания: информационный бюллетень. – 2005. – № 2 /143. – С. 8–15.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКОЛОГИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ
ПАТОЛОГИИ НА ТЕРРИТОРИИ, ПРИЛЕЖАЩЕЙ К ХИМИЧЕСКИ ОПАСНОМУ
ОБЪЕКТУ (Г.П. КУЗЬМОЛОВСКИЙ)

Е.В. Олейникова, М.Ю. Комбарова, В.П. Тидген, О.Н.Танюхина
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

По данным исследований объектов окружающей среды, проведенных специалистами ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, в атмосферном воздухе на селитебной территории г. п. Кузьмолловский установлены превышения гигиенических нормативов по азота диоксиду (от 1,6 до 4,6 ПДКс.с.) и аммиаку (до 1,38 ПДКс.с.). Степень напряженности медико-экологической ситуации, по результатам загрязненности атмосферного воздуха, оценена от «относительно напряженной» до «критической» (от 2-го до 4-го рангов).

Питьевая вода на территории поселка отличалась повышенной цветностью (в 35-36% проб 1,1-1,2 ПДК), перманганатной окисляемостью (в 22,9-45,4% проб 1,1-1,4ПДК), повышенным содержанием железа (в 9-10% проб 1,1-1,46 ПДК), в связи с чем степень напряженности медико-экологической ситуации, по качеству водопроводной питьевой воды, на территории г. п. Кузьмолловский оценена по 2-му рангу, т.е. как «относительно напряженная». При этом в питьевой воде отмечено низкое содержание фтора (в 15-20 раз ниже оптимального уровня), что определило напряженность ситуации по указанному показателю - 4-ый ранг («критическая»).

В почве на границе санитарно-защитной зоны (СЗЗ - в 500 м от ХОО) установлено повышенное содержание свинца (1,2 ПДКп) и бенз(а)пирена (от 4,5 ПДКп до 7,5 ПДКп). Медико-экологическая ситуация по показателям загрязнения почвы оценена от «относительно напряженной» до «условно катастрофической».

По результатам исследований объектов окружающей среды сделано заключение, что для населения, проживающего на территории г.п. Кузьмолловский, наибольшую опасность представляет загрязнение атмосферного воздуха диоксидом азота и аммиаком, недостаточное содержание фтора в питьевой воде, а также опасное загрязнение почвы бенз(а)пиреном (на рекреационной территории поселка на границе СЗЗ).

Анализ состояния здоровья взрослого населения показал существенное превышение показателей заболеваемости и распространенности в г.п. Кузьмолловский по сопоставлению с «контрольной» территорией по болезням нервной системы

(преимущественно энцефалопатии), глаза (катаракта и ангиопатия сетчатки), органов дыхания (тонзиллит и трахеобронхит), органов пищеварения (гастрит, язвенная болезнь), кожи и подкожной клетчатки (дерматит), костно-мышечной системы (деформирующий остеоартроз и дегенеративные деформирующие заболевания позвоночника), а также болезням мочеполовой системы (пиелонефрит, кольпит, миома матки).

При изучении распространенности и структуры злокачественных новообразований (ЗН) среди взрослого населения сравнимых территорий установлено, что по локализации процесса на территории «риска» преобладали ЗН кожи и подкожной клетчатки (в 1,6 раза) при равном общем количестве больных ЗН (на 100 тысяч взрослого населения) - 2921,8 и 2616,7.

У детей г.п. Кузьмоловский выявлена «лидирующая» патология по инфекционным и паразитарным заболеваниям, болезням крови и кроветворных органов, болезням нервной и костно-мышечной систем. Общей «лидирующей» патологией у взрослых и детей оказались болезни нервной и костно-мышечной систем.

Степень напряженности медико-экологической ситуации в г.п. Кузьмоловский по болезнями крови у детей и болезням костно-мышечной системы у взрослых оценивалась по 5-му рангу («условно катастрофическая»), относительные риски (OR или RR) составили 3,4 и 10,0 соответственно; по инфекционным болезням (у детей) и болезням нервной системы (у взрослых и детей) - по 4-му рангу («критическая»), OR = 2,7 и 2,8; по болезням органов дыхания (у взрослых) – по 3-му рангу («существенно напряженная», RR = 2,2); по болезням мочеполовой системы (у взрослых) и системы кровообращения (у взрослых и детей) - по 2-му рангу («относительно напряженная»), RR = 1,8.

Анализ причинно-следственных связей между характером загрязнения среды обитания г.п. Кузьмоловский экотоксикантами, обнаруженными в объектах окружающей среды территории «риска», и «лидирующими» болезнями, выявленными среди населения, показал высокий уровень регистрации болезней органов дыхания, обусловленный наличием в атмосферном воздухе в концентрациях выше ПДК азота диоксида и аммиака; болезней крови (железодефицитная анемия у детей) – превышением в атмосферном воздухе азота диоксида; болезней костно-мышечной системы – существенным недостатком фтора в питьевой воде, онкопатологии (по локализации – кожа) - высокой концентрацией бенз(а)пирена в почве.

Показатели заболеваемости у подростков г.п. Кузьмоловский по большинству регистрируемых болезней существенно превышали таковые в п. Токсово, в частности, по ОРВИ – в 7,1 раза; по болезням нервной системы (вегетососудистая дистония и цефалгия) – в 2,8 раза; по болезням глаза и его придаточного аппарата – в 5,3 раза; органов дыхания (хронический тонзиллит) – 1,6 раза, бронхиальная астма - в 5,1 раз. Показатели различались по болезням эндокринной системы (ожирение 7,6 и 0; недостаточность питания 1,3 и 0), болезням органов пищеварения (хронический гастрит: 1,3 и 0, кариес: 38,0 и 25,0); болезням костно-мышечной системы (кифоз, плоскостопие и нарушение осанки: 19,0 и 6,2); болезням мочеполовой системы – 10,0 и 0 на 1000, врожденным аномалиям – 1,3 и 0. Суммарные показатели заболеваемости по всем болезням у подростков 14-и лет на сравниваемых территориях различались в 1,8 раза (224,0 и 125,0 на 1000 детей соответствующего возраста). Среди детей 6 – 7 лет в г.п. Кузьмоловский и п. Токсово установлена сопоставимость показателей как по количеству заболевших детей, посещающих ДДУ, так и по числу заболеваний.

При анализе структуры заболеваемости у «часто болеющих детей», посещающих детские сады, (за период 2007-2011 гг.) в г.п. Кузьмоловский установлено превышение показателей в сопоставлении с аналогичными контингентами п. Токсово по ОРВИ (248,2 против 131,6), что может свидетельствовать о сниженном иммунитете детей.

Результаты углубленных осмотров врачами-специалистами детей ДДУ в г.п. Кузьмоловский и п. Токсово показали разницу в состоянии здоровья. Так, по данным осмотра хирурга, на «контрольной» территории (в п.Токсово) «здоровых» детей оказалось в 2,3 раза больше, чем в г.п. Кузьмоловский (42,8% против 18,6%). Аналогичная тенденция установлена врачом-невропатологом: доля здоровых детей на «контрольной» территории оказалась в 1,6 раза выше, чем на территории «риска», показатели пораженности детей (на 100 осмотренных) составили 95,2 против 60,0 соответственно. По данным осмотра окулиста, также установлена некоторая разница в показателях пораженности детей ДДУ на территориях сравнения (100,0 и 88,6). В то же время, по данным педиатра, состояние здоровья детей подготовительных групп ДДУ сравниваемых территорий оказалось сопоставимым как по доле здоровых детей (38,1 и 37,2%), так и по числу заболевших (61,9 и 62,8%). Сравнительный анализ реальных рисков заболевания, рассчитанных по средневзвешенным (за 2005-2011 гг.) показателям распространенности болезней (в сопоставлении с «контрольной» территорией) выявил достоверное их превышение во всех возрастных группах для

населения территории «риска» по большинству классов болезней МКБ и в том числе по болезням нервной системы, костно-мышечной и системы кровообращения. Статистически значимое превышение показателей во всех возрастных группах отмечено по болезням: нервной системы, системы кровообращения, костно-мышечной и мочеполовой систем. Среди подростков и детей дополнительно к выше перечисленным болезням «лидируют» болезни эндокринной системы. Среди взрослых и детей существенно более высокие показатели регистрировались на территории «риска» по болезням органов дыхания и пищеварения.

САНИТАРНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
СОСТОЯНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ И УСЛОВИЙ ТРУДА ПЕРСОНАЛА
ОСНОВНЫХ ЦЕХОВ ХИМИЧЕСКИ И РАДИАЦИОННО ОПАСНОГО
ПРЕДПРИЯТИЯ АО «СИБИРСКИЙ ХИМИЧЕСКИЙ КОМБИНАТ»

В.В. Степанов, А.Б. Сулин, С.В. Копин, В.Л. Писанко

ФГУП «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины»

ФМБА России, г. Санкт-Петербург

vvs950@bk.ru

Санитарно-гигиеническая оценка состояния производственной среды и условий труда персонала является косвенным показателем (критерием):

- оценки производительности, безвредности и безопасности трудового процесса;
- оценки работы систем отопления, вентиляции, кондиционирования, пыле- и газоочистки, и других систем обеспечения производственной безопасности;
- разработки мероприятий, направленных на снижение воздействия установленных вредных факторов производственной среды на организм работающего.

Целью исследования являлась разработка комплекса научно обоснованных санитарно-гигиенических, медицинских и технических мероприятий, направленных на обеспечение производственной и экологической безопасности персонала при работе с высокотоксичными химическими веществами на АО «Сибирский химический комбинат» (СХК) и населения ЗАТО «Северск».

В настоящем сообщении на примере предприятий АО «Сибирский химический комбинат» (радиохимический завод – РХЗ, сублиматный завод – СЗ, завод разделения изотопов – ЗРИ) представлена санитарно-гигиеническая оценка микроклиматических условий труда и воздуха рабочей зоны на постоянных и временных рабочих местах

ведущих профессий основных цехов выше указанных предприятий в соответствии с действующей отечественной и международной нормативной документацией.

Анализ микроклиматических параметров показал, что существующие системы вентиляции обследованных цехов: ЗРИ (цех 41 – здание 1002 и цех 42 – здание 1004), СЗ (цех 51 – здание 50А, цех 52 – корпуса 2 и 3), РХЗ (цех аффинажа уранового сырья – здание 206) не обеспечивают нормируемые СанПиН 2.2.4.548-96 пределы температуры воздуха и средней радиационной температуры на рабочих местах в теплый период года, причем в цехах ЗРИ (цех 41 – здание 1002 и цех 42 – здание 1004) это связано с особенностями ведения технологического процесса.

С целью предупреждения реакций тепловой нагрузки организма в соответствии с требованиями СанПиН 2.2.4.548-96 и ГОСТ 12.1.005-88 следует ограничивать время работы непрерывно или суммарно за рабочую смену на рабочих местах с вредными микроклиматическими условиями при выполнении работ в цехах: ЗРИ (цех 42 – здание 1004), СЗ (цех 51 – здание 50А, цех 52 – корпуса 2 и 3), РХЗ (цех аффинажа уранового сырья – здание 206).

Микроклиматические условия труда в соответствии с ISO 7730:2005(E) [1] и ГОСТ Р ИСО 7730-2009 [2] оценивались как дискомфортные на 100% обследованных рабочих мест в цехе 42 (здание 1004) ЗРИ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «немного тепло» – 28,57% и «тепло» – 71,41%); на 83,33% обследованных рабочих мест в цехе 41 (здание 1002) ЗРИ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «немного прохладно» – от 10,45% до 32,97%); на 100% обследованных рабочих мест в цехе 52 (корпус 3) СЗ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «тепло» – 94,1% и «жарко» – 5,9%); на 100% обследованных рабочих мест в цехе 52 (корпус 2) СЗ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «тепло» – 10,0% и «жарко» – 90,0%); на 100% обследованных рабочих мест в цехе 51 (здание 50А) СЗ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «тепло» – 20,0% и «жарко» – 80,0%); на 100% обследованных рабочих мест в цехе аффинажа уранового сырья (здание 206) РХЗ (в том числе, с прогнозируемым процентом недовольных микроклиматом «немного тепло» – 7,1%, «тепло» – 64,3% и «жарко» – 28,6%).

В цехе 52 (корпуса 2 и 3) СЗ на рабочих местах аппаратчика электролиза и аппаратчика получения фтористого водорода среднесменные концентрации гидрофторида превышали допустимые по ГН 2.2.5.1313-03 (ПДК_{сс.} – 0,1 мг/м³) в 2,35 и 1,94 раза соответственно.

Согласно «Методики проведения специальной оценки условий труда» (Приложение № 1 к приказу Минтруда России от 24 января 2014 г. № 33н) условия труда аппаратчика электролиза и аппаратчика получения фтористого водорода цеха 52 (корпуса 2 и 3) СЗ по химическому фактору являются вредными – класс 3.2 и 3.1, соответственно.

Литература

1. ISO 7730:2005(E) Ergonomics of the thermal environment. Analytical determination and interpretation of thermal comfort using calculation of the PMV and PPD indices and local thermal comfort criteria.
2. ГОСТ Р ИСО 7730-2009 Аналитическое определение и интерпретация комфортности теплового режима с использованием расчёта показателей PMV и PPD и критериев локального теплового комфорта.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ВОДЫ ПОВЕРХНОСТНЫХ ВОДОЕМОВ, РАСПОЛОЖЕННЫХ НА ТЕРРИТОРИИ ЗЗМ ОБЪЕКТА УХО Г. ЩУЧЬЕ

О.Н.Танюхина, М.Ю.Комбарова, В.П. Тидген, Е.А. Цибульская
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Для реализации Программы мониторинга окружающей среды с 2009 по 2015 гг. была произведена оценка воды водных объектов, расположенных на территории ЗЗМ объекта УХО г. Щучье, имеющих большое рекреационное значение (озера: Наумовское, Петровское, Пуктыш, Никитское, Песчаное, Кокорино, оз. у г. Щучье; реки: Чумлячка (вход в зону защитных мероприятий – ЗЗМ), Миасс (вход в ЗЗМ), устье р. Чумлячка, среднее течение р. Миасс и р.Чумлячка, ручей Наумовский Лог) по 36-ти санитарно-химическим показателям, включающим специфические загрязнители, тяжелые металлы, органические соединения.

Результаты исследования, проведенные в 2009 г., показали наличие железа в поверхностных водоемах в концентрациях, превышающих предельно допустимую концентрацию его в воде водоемов (ПДК_{вв}) в 1,1-50 раз: оз. Наумовское – 2,3, оз. Петровское – 1,7, оз. Пуктыш – 1,3, р. Миасс – 1,27, р. Чумлячка – 21,5, ручей Наумовский Лог – 50 ПДК_{вв}. Концентрация марганца, превышающая в 2-125 раз санитарно-гигиенический норматив для воды водоемов культурно-бытового водопользования, наблюдалась в 4-х точках: р. Чумлячка, оз. Пуктыш, оз. Кокорино, ручей Наумовский Лог. Наибольшее значение этого показателя (125 ПДК_{вв})

зафиксировано в ручье Наумовский Лог, куда производится периодический сброс избытка дренажных вод с санитарно-защитной зоны объекта, прошедших очистку.

Показатели загрязнения водоемов органическими веществами были превышены во всех точках отбора воды – в 1,1-3,7 (химическое потребление кислорода – ХПК), 7,5-20,0 раз (биологическое потребление кислорода – БПК). Особенно отличились по этим показателям (ХПК-3,7; БПК-20,0) оз. Кокорино и оз. у г. Щучье.

Анализ данных, представленных лабораторией МОС (Мониторинг окружающей среды) г. Щучье в 2010 г., показал несоответствие проб воды установленным санитарно-гигиеническим нормативам по 6-ти показателям: ХПК, ПО, АПАВ, фторид-ион, хлорид-ион, сухой остаток. Максимально отличались от нормы содержание в воде АПАВ (10 ПДКвв в р.Чумлячка – вход в ЗЗМ) и фторид-иона (8 – 11 ПДКвв в р.Миасс - вход в ЗЗМ, оз. Пуктыш, оз. Никитское).

По данным исследований воды в 2011г. (150 анализов), на всех точках отбора проб отмечалось загрязнение воды легко- и трудно-окисляемыми органическими веществами. Показатель ХПК максимально превысил норматив (в 1,4-1,5 раза) в р. Миасс (среднее течение), оз. Петровское, оз. Кокорино; БПК незначительно отличалось от нормы и составило 1,1-1,4 ПДКвв в 16% проб в оз. Наумовское; оз. Петровское и оз. Никитское-1,2-2,1 ПДКвв в 16% и 25% проб соответственно, р. Миасс и р. Чумлячка – 1,6 ПДКвв в 50% проб, оз.Кокорино – 3,7 ПДКвв в 58% проб.

Высокими цифрами перманганатной окисляемости (ПО) характеризовались пробы воды, отобранные в оз. Наумовское (норматив превышен в 1,6-4,4 раза в 60% проб), оз. Петровское (1,3-4,6 раза в 42% проб), оз. Кокорино (1,4-5,2 раза в 60% проб).

Фторид- и хлорид-ионы незначительно превысили установленный норматив в 1,9 и 1,2 раза соответственно каждый, только в одной точке (р. Миасс и р. Чумлячка). Содержание магния в воде составило в оз. Наумовское 1,4 ПДКвв в 8% проб, оз. Петровское – 1,5 ПДКвв в 15% проб, оз. у г. Щучье – 2,1 ПДКвв в 20% проб.

В 2012 г. по результатам анализа 142 проб воды установлено следующее: содержание железа незначительно превысило ПДКвв в оз. Пуктыш, Никитское, Кокорино, оз. у г. Щучье и р. Миасс: в 1,2 раза (8% проб), 1,3 – 2,1 раза (33% проб), 1,1 – 2,0 раза (25% проб), 1,5 – 2,3 (17% проб) и 2,7 раза (8% проб), соответственно.

Однако анализ результатов исследования показал более значительное, по сравнению с другими годами, увеличение в воде концентрации магния. Так, в р. Миасс (вход в ЗЗМ) было обнаружено 5,4 ПДКвв в 8% проб; в оз. у г. Щучье – 1,7-7,2 ПДКвв в 30% проб; в оз.Петровское – 2,2 ПДКвв в 16% проб; в оз. Наумовское – 1,2 ПДКвв в 8%

проб; в оз. Пуктыш - 1,1-3,3 ПДК_{вв} в 25% проб; в оз. Кокорино – 1,5 ПДК_{вв} в 8% проб и в ручье Наумовский Лог – 1,3-1,6 ПДК_{вв} в 25% проб. На наиболее значительном уровне было зарегистрировано увеличение в воде в 3-х точках (оз. Наумовское, оз. Пуктыш, оз. Никитское) фторид-ионов, составивших 1,2 – 2,0 ПДК_{вв} в 8% проб в каждой точке. Количество марганца превысило ПДК_{вв} в 1,2 раза в р.Миасс в 8% проб. Содержание сульфатов, хлоридов и нитратов были определены в пределах 1,1 – 1,6 ПДК_{вв}. Оценка воды поверхностных водоемов в 2012 г. по показателю ХПК свидетельствует о загрязнении трудно-окисляемыми веществами воды оз. Наумовское (превышение норматива в 1,1 – 1,8 раза в 25% проб), оз. Петровское (1,1 – 2,2 в 16% проб), оз. Песчаное (1,3 – 3,3 в 16% проб), оз. у г. Щучье (1,4 – 2,5 в 25% проб), ручья Наумовский Лог (1,1 – 4,0).

В 2013 г. (качество поверхностных вод г. Щучье оценивалось по результатам 152 анализов) на первый план по отклонению от нормы выступали показатели: железо, магний, марганец, БПК, ХПК, ПО. Содержание железа превысило допустимый норматив во всех точках отбора проб и составило 1,2 – 3,3 ПДК_{вв}. Максимальное количество загрязнителя было зарегистрировано в оз.Наумовское (1,3-3 ПДК_{вв}), устье р.Чумлячка (1,7-3,3 ПДК_{вв}) в 66% проб. Концентрация магния колебалась от 1,2 до 3,5 ПДК_{вв} в воде оз. Петровское, оз. Пуктыш, оз. Никитское (8% проб), оз. Кокорино, устье р. Чумлячка, Наумовский Лог, оз. Наумовское (16% проб). Максимальная концентрация загрязнителя была зарегистрирована в воде оз. у г.Щучье и соответствовала 3,5 ПДК_{вв} в 16% проб.

В устье р. Чумлячка (вход в ЗЗМ), ручье Наумовский Лог, среднем течении р. Миасс (8% проб), устье и среднем течении р.Чумлячка (16% проб), был обнаружен марганец в концентрациях, превышающих ПДК_{вв} в 1,9-3,4 раза.

Химическое потребление кислорода превысило норматив в 1,1 – 3 раза во всех точках в 8 – 90% проб. Высокими цифрами ХПК характеризовалась вода, отобранная в оз. у г. Щучье, оз. Кокорино, оз. Песчаное, что свидетельствует о высоком загрязнении трудно-окисляемыми органическими веществами. Показатель ПО менялся менее значительно, составив 1,2-2,5 ПДК_{вв}, за исключением воды, отобранной в оз. Наумовское, где этот показатель отличался от нормативных значений в 3,5 раз. В 2014 г. среди показателей, превышающих ПДК_{вв}, также лидировало железо. Максимальное количество проб воды, характеризовавшихся повышенным содержанием железа, составило 40-50% и наблюдалось в 3-х точках: устье и среднем течении р. Чумлячки, ручье Наумовский Лог. Наибольшая концентрация железа (3,2 ПДК_{вв}) была

определена в воде оз. Никитское, оз.у г.Щучье, ручье Наумовский Лог, р. Чумлячка. На втором месте из неорганических загрязнителей воды находился магний. За исключением 3-х точек, этот элемент присутствовал во всех пробах воды в концентрациях 1,1 – 6,8 ПДКвв. В 25 % проб и в максимальной концентрации магний присутствует в воде, отобранной в оз. у г. Щучье. Достаточно высокие цифры в 33 % проб воды были зарегистрированы в р. Чумлячка и ручье Наумовский Лог (3 – 4,5 ПДКвв). Из других показателей необходимо отметить сухой остаток (1,2 – 3,3 ПДКвв) и натрий (1,1 – 5,4 ПДКвв), содержание которых превысило установленную норму в 20 % проб. Сульфаты, хлориды и нитраты не значительно превысили норматив и составили 1,1 – 1,9 ПДКвв. Фторид-ион был повышен только в воде, отобранной в оз. Пуктыш (1,3 ПДКвв) и р.Миасс (1,8 ПДКвв).

Результаты анализов проб воды в 2015 г. мало чем отличается от предыдущих: среди загрязнителей воды также на 1-ом месте – железо, на второстепенных – марганец, магний, натрий, органические вещества (по показателям ХПК,БПК,ПО). Количественные характеристики показателей находилась в пределах прошлых лет.

Таким образом, результаты анализов проб воды за 2009-2015 гг. по санитарно-химическим показателям, показали превышение установленных нормативов 14-ти из 36-ти показателей. Максимальное количество проб воды, превысивших ПДКвв, было зарегистрировано по показателю ХПК (30% проб), ПО (27% проб), железу (18% проб). По максимальному количеству превышений ПДКвв лидировало железо (до 50 ПДКвв), что связано с природно-климатическими факторами. Специфических загрязнителей выявлено не было.

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»

О.Н. Танюхина, Л.Е. Колесников, В.П. Козяков
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

В 2008 г. для установления отсутствия или наличия поражений токсичными веществами антихолинэстеразного действия разработан портативный аналитический прибор «Гранат-4» с программным обеспечением (регистрационное удостоверение

Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития России №ФСР 2009/05384 (по ТУ 9443-004-11170739-2008).

Технические характеристики прибора: массо-габаритные размеры 158×107×65 мм; вес-1,1 кг; время измерения одной пробы - 75 сек; объем крови – 0,05-0,1 мл (отобранной из пальца); ошибка измерений не превышает 10%; производительность – 30 проб/час при непрерывной работе в течение 8 часов.

Принцип измерений – кинетический. Образующийся при гидролизе субстрат тиохолин взаимодействует с реактивом БАС-С1 с образованием окрашенного соединения, скорость образования которого пропорциональна активности ХЭ и измеряется фотометрически. Анализатор производит измерение скорости протекания реакции по нарастанию оптической плотности раствора как величины, пропорциональной наклону зависимости измеряемого сигнала от времени.

Анализатор обеспечивает представление своего текущего состояния текстовыми сообщениями на табло жидкокристаллического индикатора. Диапазон измерения коэффициента светопропускания: 0,2-0,8. Полоса оптического поглощения, образующегося в процессе реакции окрашенного продукта, лежит в красной области спектра с максимумом 620 нм и не перекрывается полосами оптического поглощения крови. Устройство обработки сигнала разработано на основе микропроцессора и постоянного запоминающего устройства.

Алгоритм обработки сигнала использует массив накопленных данных (до 50 проб) за время измерений с расчетом величин активности холинэстераз (ХЭ), откорректированных на температуру при проведении измерений, с представлением результатов определения активностей ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) в режиме просмотра данных и хранением результатов серии до выключения прибора.

Для установления факта и степени воздействия фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) на организм персонала объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ХУХО) разработана методология системы анализа и контроля активности ХЭ крови человека при воздействии ФОВ с применением анализатора «Гранат-4»: определены референтные и региональные нормы, разработаны и созданы базы данных по активности ХЭ крови в регионах, разработана и утверждена контрольная методика определения активности ХЭ крови человека, разработана система дистанционного контроля.

Проведены исследования по изучению воспроизводимости и сходимости результатов измерения активности ХЭ крови на объектах ХУХО «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка», «Щучье», «Кизнер» на контрольном образце препарата крови с единой активностью ХЭ, полученном при помощи лиофильной сушки; стандартном образце препарата фермента АХЭ из эритроцитов крови человека производства Пермского НПО «Биомед» и контрольном образце с известной активностью ХЭ «живой» крови; отработаны получение препаратов крови с единой активностью ХЭ (контрольные образцы) с помощью лиофильной сушки и алгоритм рассылки сухих препаратов в различные лаборатории, находящиеся на объектах ХУХО (дистанционный контроль качества).

Референтные и региональные нормы активности АХЭ и БХЭ имеют большое диагностическое значение при определении у лиц, находящихся на объектах ХУХО, наличия поражений ФОВ. Знания особенностей изменения активности ХЭ в зависимости от генетического типа людей, который тесно сопряжен с местностью проживания, являются решающими при доказательстве воздействия токсиканта, когда базовый уровень ХЭ по тем или иным причинам не был определен. Референтные нормы необходимы для оптимизации работы и повышения воспроизводимости приборов «Гранат-4», находящихся на объектах ХУХО.

В 2011-2013 гг. определены референтные и региональные нормы активности АХЭ и БХЭ, установлено достоверное влияние места рождения обследуемого персонала на значение активности АХЭ ($F=3,53$; $P=0,00$) и БХЭ ($F=1,998$; $P=0,00$).

Для доказательства достоверности полученных результатов на анализаторе «Гранат-4» и калибровки прибора разработана и аттестована контрольная методика на стандартном сертифицированном приборе «Спекорд-40» определения активности ХЭ в крови человека: свидетельство об аттестации методики (метода) измерений № 301/242-01.00250-2008. В наших исследованиях (2011-2013 гг.) установлено существенное влияние возраста обследованных на изменение значений активности АХЭ ($F=6,68$; $P=0,00$) и БХЭ ($F=6,96$; $P=0,00$) и достоверное влияние пола на активность БХЭ ($F=8,94$; $P=0,03$) на объекте «Почеп».

На объекте «Леонидовка» установлено изменение активности АХЭ в зависимости от длительности контакта обследованных по разным возрастным группам ($F_{\text{взаим.}}=3,31$; $P=0,01$) и достоверное влияние пола и профессии на значения активности показателей ($F_{\text{взаим.}}=2,42$; $P=0,03$).

По данным, полученным на объекте «Щучье», установлено, что на активность АХЭ оказывал существенное влияние пол ($F=18,73$; $P=0,00$), а также сочетание факторов: возраст и пол ($F=2,91$; $P=0,04$); тип заболевания и пол ($F=7,71$; $P=0,01$). На активность БХЭ оказывал влияние комплекс факторов: длительность контакта и возраст ($F=2,27$; $P=0,05$).

Данные о болезнях необходимы для диагностики наличия или отсутствия поражений ФОВ: уровень БХЭ плазмы снижается при заболеваниях печени, почек, некоторых неврологических и психических заболеваниях, злокачественных новообразованиях, инфарктах, анемиях, травматическом шоке, инфекциях.

На объекте «Почеп» выявлено существенное влияние характера болезней обследованных на значения АХЭ ($F=6,84$; $P=0,00$), на объекте «Щучье» – значимое влияние на активность АХЭ типа заболевания и пола обследованных ($F=7,71$; $P=0,01$).

Информация о вредных привычках обследуемого персонала значительно повышает диагностическую значимость определения активности ХЭ в крови человека.

На объекте «Марадыковский» методом однофакторного дисперсионного анализа выявлено статистически значимое влияние факторов риска (курение, алкоголь) на активность АХЭ ($F=2,60$; $P=0,026$).

Кроме того, для повышения диагностической значимости активности ХЭ необходима информация о применении медицинских препаратов, так как ряд препаратов может оказывать ингибирующее действие на активность ХЭ: салицилаты, антидепрессанты, противосудорожные средства, ганглиоблокаторы, циклофосфамиды, непрямые парасимпатомиметики, гормональные препараты и др., что надо учитывать при определении активности ХЭ крови обследуемых конитнгентов.

По результатам наших исследований создана база данных показателей активности ХЭ крови по различным критериям (регион, пол, возраст, профессия, длительность контакта с ФОВ, данные о болезнях обследуемых, употребление лекарственных препаратов, сигнальные отметки) с размещением в учреждениях медицинских служб объектов ХУХО.

Разработанная программная оболочка пользовательского интерфейса базы данных по активности ХЭ крови позволяет осуществлять просмотр, поиск, регистрацию и редактирование данных о персонале, ведущем работы на объектах ХУХО.

ВЛИЯНИЕ ОСОБО ОПАСНЫХ УСЛОВИЙ ТРУДА НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ РАБОТНИКОВ

Н.А. Ткачук¹, А.Н. Жекалов¹, Д.М. Уховский¹, Б.Л. Гаврилюк¹, А.В. Болехан¹,
Е.Г. Богданова¹, В.Н. Першин¹, Г.А. Цепкова¹, Т.В. Харченко^{1,2}, Л.Г. Аржавкина¹,
А.С. Крючкова¹

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

Министерства обороны РФ, г. Санкт-Петербург

2 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Министерства образования РФ,

г. Санкт-Петербург

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

Известно, что биологический возраст (БВ) человека редко совпадает с календарным возрастом. При этом он может служить достаточно точным и ранним индикатором возникновения преморбидных состояний, количественно характеризовать состояние здоровья и эффективность адаптации к окружающей среде.

Целью исследования было изучение влияние особо опасных условий труда на показатели расчета БВ человека.

Было обследовано 137 мужчин в возрасте от 30 до 45 лет, проходящих службу на объектах хранения и уничтожения химического оружия. Для определения биологического возраста человека использовали метод Войтенко В.П. (1982). В протокол определения биологического возраста входили следующие обязательные исследования: измерение массы тела (МТ) в кг, измерение артериального давления (АД), проба Штанге, проба Генчи, определение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), исследование статокINETической балансировки (СБ в сек), определение индекса самооценки здоровья (СОЗ, в баллах) по анкете, расчет фактического БВ (ФБВ) и по формулам – должного БВ (ДБВ). Полученные в ходе работы результаты заносились в итоговую таблицу, и формулировался вывод о соответствии биологического возраста должному, о степени старения и общем уровне здоровья обследуемого. Данные, полученные в ходе исследования, подвергались медико-статистической обработке, по общепринятым в медико-биологических исследованиях методам.

В ходе исследования было установлено, что основными жалобами пациентов, были жалобы преимущественно астенического характера: повышенная утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, нарушение сна. Часто их беспокоили боли различной интенсивности в шейном и поясничном отделах позвоночника. При этом большинство обследуемых не связывали свои жалобы с реально имевшимися у

них проблемами со здоровьем (артериальной гипертензией, алиментарным ожирением, и др.). Изучение БВ показало, что у обследованных имелся ускоренный темп старения. Было установлено, что их БВ превышает и существенно опережает БВ сверстников в популяции.

РОЛЬ МОНИТОРИНГА ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ С
ОПАСНЫМИ ТОКСИЧНЫМИ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ В РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПРОФИНТОКСИКАЦИЙ

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

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

gpech@fmbamail.ru

Исследование влияния химического фактора на здоровье людей относится к наиболее сложным проблемам современной медицины, имеющих как научно-теоретическое, так и практическое значение. Воздействие химических соединений на человека определяется их структурой, физическими и химическими свойствами, особенностями механизма действия, путей поступления в организм и превращениями в нем, а также концентрацией и длительностью воздействия. В настоящее время человека окружает около 10 млн. наименований химических соединений – ксенобиотиков, представляющих потенциальную опасность для здоровья. Более 60 тыс. химических соединений используется непосредственно в быту в виде пищевых добавок (более 6 тыс. наименований), лекарственных средств (более 4 тыс. наименований), пестицидов (более 1,5 тыс. наименований), а также препаратов бытовой химии, косметических средств и т.д.

По данным ВОЗ, сохраняется стойкая тенденция к увеличению острых отравлений среди населения. При острых отравлениях летальность составляет 2-3 %, но в связи с большим числом умерших на догоспитальном этапе (при отравлении алкоголем, например до 80%). Необходимо отметить высокую смертность, значительно превышающую летальность при инфекционных заболеваниях, включая туберкулез, а также при автокатастрофах, например - до 35 тыс. ежегодно. При работе с опасными токсичными химическими веществами (ОТХВ) существует риск интоксикаций, что обуславливает необходимость мониторинга психического состояния, являющегося маркером интоксикации вследствие наибольшей чувствительности ЦНС к токсическому химическому фактору. Острые и хронические интоксикации

(отравления) рассматриваются как особый вид заболеваний, причиной которых являются химические соединения (В.Л. Филиппов, Ю.В. Филиппова, 2002).

По материалам доклада МОТ к Всемирному дню охраны труда 28.04.2013 г. «Профилактика профессиональных заболеваний», ежегодно от связанных с работой несчастных случаев и заболеваний гибнет 2,34 млн. человек, из них: около 2,02 млн. (86 %) умирает от различных профессиональных заболеваний. Число случаев профессиональных заболеваний, не приводящих к смертельному исходу, составляет 160 млн. в год. Из-за несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний ежегодно теряется 4% глобального ВВП.

Цель исследования: обоснование мониторинга психического здоровья у лиц, работающих с ОТХВ, как основы ранней диагностики и профилактики профинтоксикаций.

Проведено сплошное клинико-эпидемиологическое исследование психического здоровья у лиц, работающих с ОТХВ. Использованы клинико-психопатологический, и математико-статистический методы. Среди обследованного контингента отсутствовали лица с эндогенной психической патологией. Исследованные группы были стандартизированы.

Развитие пограничных психических расстройств (ППР) у лиц, работающих с ОТХВ, являются моделью экзогенно-органического поражения ЦНС. Формирующаяся модель поражения имеет динамические характеристики, движущиеся от нормы к предболезненным ППР; далее к нозологически очерченной патологии, когда еще сохранность функций достаточно высокая, и, наконец, к изменениям нервно-психической сферы, проявляющихся в виде неврозоподобных и психоорганических расстройств различной степени выраженности.

Распространенность ППР у мужчин, работающих с ОТХВ в наиболее вредных условиях (I и II группы вредности), была практически одинаковой, но была выше в сравнении с III группой (менее вредные условия труда) в 4,5 и 4,2 раза, соответственно ($p < 0,001$). Среди женщин показатель распространенности ППР в I группе был такой же, как и у мужчин I группы, а показатели распространенности у женщин, отнесенных к II и III группам, были практически равными между собой и уступали таковой лицам I группы в 2,4 и 3,1 раза ($p < 0,001$). Анализ отношения реализованных рисков развития ППР у работающих с ОТХВ показал, что имеются принципиальные различия в зависимости от степени контакта с профессиональными вредностями и стажа контакта. В связи с этим, для оценки уровней распространенности ППР среди изучаемых групп

использована методика объединенного риска (Robins L.N., 1978, 1986). По этой методике определяется отношение рисков развития ППР в сопоставляемых выборках на основе отношений рисков в каждой возрастно-половой группе (страте). Прежде всего, оцениваются относительные риски изучаемого заболевания в одной выборке по отношению к другой в каждой страте. Структура ППР у мужчин и женщин, работающих в различных условиях профессиональной вредности, имеет выраженные различия ($p < 0,001$).

Таким образом, в представленных научных данных показана необходимость мониторинга состояния психического здоровья у лиц, работающих на предприятиях спецхимии. ППР чаще встречались среди лиц, отнесенных к первой (с наиболее вредными условиями труда) и второй группам вредности, а затем к третьей ($p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$ соответственно). Распространенность ППР среди работающих имела четкую тенденцию к росту в зависимости от степени контакта с ОТХВ. Среди представителей стажевой группы от 10 лет и более было больше лиц с ППР, чем здоровых ($p < 0,001$). В результате исследование распространенности и структуры ППР среди лиц, работающих с ОТХВ, выявлены клинические особенности патологии экзогенного происхождения. Чаще всего встречались астено-депрессивный и тревожно-депрессивный синдромы. Установлены закономерности токсического поражения ЦНС, особенности изменений нервно-психической сферы у лиц, длительно работающих с ОТХВ. Доказано влияние стажа контакта и степени вредности на состояние психического здоровья. Для ранней диагностики хронической профинтоксикации у лиц, работающих с ОТХВ, проявляющейся психической и физической астенией, эмоциональными и вегетативно-висцеральными расстройствами, необходимо внедрение мониторинга психического здоровья. Выявленные изменения показателей состояния психического здоровья у лиц, работающих с ОТХВ, служат маркером интоксикации.

МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ В г. БАЙКОНУР, ПРИЛЕГАЮЩЕМ
К РАЙОНУ АВАРИИ РАКЕТЫ-НОСИТЕЛЯ «ПРОТОН-М» В 2013 ГОДУ

В.Л. Филиппов, Ю.В. Филиппова, И.Б. Сиваченко, Ю.А. Середкин,

Е.С. Касьяненко, Е.В. Зябко, Н.В. Гладырь

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

gpech@fmbamail.ru

Демографическая ситуация в России характеризуется сложными и неоднозначными процессами. Главными особенностями сложившейся демографической ситуации являются значительное сокращение численности населения (низкая рождаемость и высокая смертность), массовость однодетной семьи. Продолжающееся старение населения негативно сказывается на соотношении между работниками и пенсионерами, что обостряет проблемы пенсионного обеспечения. Отмечаются огромные потери населения от сверхсмертности, особенно от несчастных случаев, суицидов, отравлений, травм и др.

Обеспечение безопасности ракетно-космической деятельности и объективной оценки состояния здоровья населения, проживающего в г. Байконур, требует проведения комплексного анализа медико-демографической ситуации и состояния здоровья населения, проживающего на территории, прилегающей к космодрому «Байконур».

Исследование проводилось с целью оценки и анализа влияния аварийного пуска ракеты космического назначения «Протон-М» с космодрома «Байконур» 2 июля 2013 года на состояние здоровья людей. Объектом исследования было население г. Байконур, проживающее на территории, прилегающей к району аварийного пуска ракеты космического назначения «Протон-М» с космодрома «Байконур».

При анализе и оценке показателей использовались данные ЗАГС и ЦМСЧ-1 г. Байконур, а так же данные переписи населения в период 1994-2013 гг. В ходе выполнения работы была осуществлена выкопировка сведений о заболеваемости в архивах ЦМСЧ-1 ФМБА России и роддомах. В рамках исследования проведена выкопировка численности и возрастно-полового состава населения г. Байконур за период 1994 – 2013 гг. На основании переписных данных в результате математической обработки были получены годовые динамические ряды возрастно-полового состава населения изучаемых территорий г. Байконур.

Данные демографической статистики имеют огромное значение для характеристики санитарного состояния населения [1-3]. Кроме здоровья населения демографическая статистика охватывает так же ряд вопросов, относящихся к экономике, социальным проблемам, этнографии и др. При сравнительном анализе и оценке некоторых показателей использовались данные ЗАГС и ЦМСЧ-1.

Единицей наблюдения при изучении патологии новорожденности служили новорожденные, родившиеся живыми и мёртвыми, или признанные поздними пограничными выкидышами (архивные сведения роддомов за 2009–2013 гг. Проведена

сплошная выборка новорожденных, что позволило проанализировать основные показатели заболеваемости новорожденных по нозологическим формам, структуру и уровни врождённых уродств. При анализе патологии новорождённости рассматривалась заболеваемость всей выборки новорождённых отдельно у доношенных и недоношенных детей, так как структура заболеваемости доношенных и недоношенных новорождённых первой недели жизни различная.

Единицей наблюдения при изучении смертности служили лица, факт смерти которых зарегистрирован врачом во врачебном свидетельстве о смерти, на основании которого заполнен акт отдела ЗАГС о случае смерти. Более полные сведения о смертности населения были получены от ЦМСЧ-1 ФМБА России. В результате исследования были изучены записи актов о смерти. Распределение умерших по причинам смерти осуществлялось согласно международной классификации болезней десятого пересмотра. Показатели смертности мужчин и женщин изучались отдельно, т.к. структура и уровни их различны по полу во всех возрастных группах. Половые различия смертности мужчин и женщин связаны, в основном, с биологическими характеристиками продолжительности жизни человека.

Для достижения статистической достоверности получаемых показателей (по объему наблюдений) проводилось объединение населения в группы по основным возрастно-половым группам: дети и подростки (от 0 до 19 лет), лица трудоспособного возраста (от 20 до 59 лет) и пожилой и старческий возраст (лица 60 лет и старше), а также объединение этих возрастных групп по пятилетиям при изучении причин смерти по классам болезней. Статистическая достоверность полученных результатов рассчитывалась с помощью регрессионного анализа, тестов Манна-Уитни и корреляционного анализа. Использовался программный пакет GraphPad Prism 6.0.

Структура населения г. Байконур по полу и численности, а также по возрастному составу с 2009 г. по 2015 г. не изменилась. Исключением были 2002 и 2003 гг., когда наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение численности населения.

В период с 1994 по 2013 гг. отмечен стабильный естественный прирост населения (Significant, $p < 0,05$, линейная регрессия). При этом максимальное снижение численности жителей наблюдалось в 2004 г., а затем, к 2013-му г. – постепенный подъём (максимальные значения были в 2002 2003 гг.).

За указанный временной интервал показатель естественного прироста населения не опускался ниже 200 человек, что в пересчёте на 1000 населения соответствует 3 чел/год.

Преобладающее большинство лиц – подростки и лица трудоспособного возраста. Динамика численности каждой возрастной группы характеризуется стабильным возрастанием.

Число лиц, умерших с 1994 по 2013 гг. в городе значительно в 2,6 раза (Significant, $p < 0,05$, линейная регрессия) снизилось. Однако указанное снижение, справедливо принимая во внимания высокие показатели числа умерших жителей в 1994-1996 гг., с 1997 г менялось незначительно.

В среднем, в пересчёте на 1000 населения в период с 2002 по 2013 гг. смертность составила 1,5 чел/год. При этом смертность мальчиков значимо (в 1,5 раза, Significant, $p < 0,05$, метод Манна-Уитни) выше.

Динамика естественного прироста населения в г. Байконур повторяет изменения значений рождаемости и смертности и характеризуется резким их снижением в 1996-1997 гг. и стабильностью в последующий период ($p < 0,05$, линейная регрессия). Различий значений показателя по половому признаку не отмечено.

Динамика численности умерших детей до 1 года в г. Байконур характеризовалась нестабильностью за весь период наблюдения (1994-2013 гг.). Снижения отмечены только по сравнению с 1994 и 1996 годами. В период с 2002 по 2013 гг. достоверных изменений показателя не отмечено. Так же не отмечено различий по половому признаку. При этом с каждым годом число детей, родившихся больными, или заболевших в первое время заметно снижалось. Так, к в 2013 г. их число было более чем в 2 раза ниже, чем в 2009 г. Основные характерные заболевания новорождённых – замедление роста и недостаточность питания, родовые травмы, респираторные нарушения, неонатальная желтуха, другие нарушения церебрального статуса. В сравнении с общим количеством заболевших новорождённых в 2012 г. выявлено преобладающее количество детей с замедленным ростом и недостаточностью питания – практически половина всех случаев. В 2013 г. структура заболеваемости новорождённых включала: замедление роста и недостаточность питания – 33%, родовые травмы – 12%, респираторные нарушения – 22%, неонатальная желтуха – 7%.

В результате анализа полученных данных медико-демографической ситуации и состояния здоровья взрослого и детского населения, проживающего в г. Байконур, а также учитывая основные маркеры негативного влияние на здоровье населения

аварийных пусков ракет-носителей [3], специфических изменений, характерных для воздействия НДМГ и других компонентов ракетного топлива не установлено.

Литература

1. Методические рекомендаций по проведению медицинских осмотров населения в районе размещения объектов утилизации КРТ. – М.: 2005. – 39 с.
2. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды». Руководство / Под ред. М.Ф. Киселева, В.Р. Рембовского, В.В. Романова // М.: ООО «Комментарий», 2012. – 476 с.
3. Филиппов, В.Л., Криницын Н.В., Рембовский В.Р., Филиппова Ю.В. Методические рекомендации «Оценка состояния здоровья населения, проживающего в населенных пунктах, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет-носителей». № МР–26–05. Утверждены Федеральным медико-биологическим агентством России 15.06.2005 г.– М.: 2005. – 70 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ Г. БАЙКОНУР, ПРИЛЕГАЮЩЕГО К РАЙОНУ АВАРИИ РАКЕТЫ-НОСИТЕЛЯ «ПРОТОН-М» В 2013 ГОДУ

В.Л. Филиппов, Ю.В. Филиппова, И.Б. Сиваченко, Н.В. Гладырь, Ю.А. Середкин,
Е.С. Касьяненко, Е.В. Зябко, Т.В. Емельянюк
ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, г. Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Актуальность исследований качества жизни населения обусловлена необходимостью разработки теории и практики проблем сохранения здоровья населения, проживающего в различных условиях среды обитания. Повседневная жизнь человека, включает духовную, производственную, творческую, семейную и т.д., приводит к снижению биологических, психофизиологических и социальных резервов организма и, в конечном итоге, к болезни. Качество жизни как интегральный показатель физического, психологического, эмоционального и социального функционирования человека, основанный на его субъективной оценке, является важным показателем состояния здоровья. Показатели качества жизни раскрывают как индивидуальное, так и социальное разнообразие потребностей человека, его потенциал всестороннего, гармоничного творческого развития.

Качество жизни населения – интегральный показатель, всесторонне характеризующий уровень материального, физического, психологического,

эмоционального и социального состояния конкретного человека, основанный на его субъективной оценке [2].

Целью исследования явился анализ результатов оценки качества жизни населения г. Байконур, проживающего на территории, прилегающей к району аварии ракеты-носителя «Протон-М» в 2013 г.

В рамках комплексного исследования состояния здоровья населения, проживающего на территории, прилегающей к району аварийного пуска ракеты космического назначения «Протон-М» с космодрома «Байконур» 2 июля 2013 года, выполнена оценка качества жизни взрослых и детей г. Байконур. Оценка качества жизни осуществлялась с помощью специальных опросников, содержащих варианты стандартных ответов на стандартные вопросы, составленные для подсчета по методу суммирования рейтингов [1,3].

Проведенное исследование показало, что 52,0% взрослого населения состоит в законном браке. Удельный вес разводов на изучаемой территории по опросу респондентов оказался незначительным, а именно 11,0%. Состав семей представлен преимущественно 3 и 4 членами (21,0% и 28,0% соответственно).

Среди обследованных жителей г. Байконур большинство проживает в квартирах (84,0%), в собственных домах (12,0%). Жилищные условия удовлетворяли полностью 40,9% опрошенных лиц. Более половины опрошенных не курит (68,5%). Большинство таковых определялось среди лиц в возрасте 30–53 лет.

Обращает внимание и другой положительный факт при анкетировании взрослого населения изучаемой территории – 48,5% опрошенных алкоголь не употребляют. А среди употребляющих респондентов – каждый третий отметил редкое употребление алкоголя (36,6%). Предпочитаемые спиртные напитки распределялись в следующем порядке по убыванию: водка – 20,8%, вино – 19,2%, пиво – 17,8%, тоники предпочитают менее 4,9% опрошенных лиц.

Не соблюдение населением режима питания наблюдается в 8,6 %. Систематически уделяют время для занятий спортом всего 21,4% опрошенных в г. Байконуре. Среди женщин этот показатель был статистически значимо ($p < 0,05$) выше, чем у мужчин (17,0% против 4,4% у мужчин).

Среди семейных конфликтов наиболее частыми причинами, по мнению респондентов, являются бытовые, материальные и производственные причины. Наибольшую степень неудовлетворенности опрошенные лица в г. Байконур высказывали по поводу материального положения. По этому показателю удельный вес

неудовлетворенных составил 22,8%. В возрастной группе от 41 и до 53 лет доля лиц, неудовлетворенных материальным положением, была наиболее высокой.

Субъективная оценка здоровья является одной из составляющих качества жизни, отражающая как степень комфортности существования личности в определенных социально-экономических условиях, так и степень объективного влияния факторов окружающей среды химической, физической и биологической природы на соматическое и психическое состояние здоровья человека [2]. Каждый пятый житель г. Байконур (19,5%) дал отличную самооценку своему здоровью, 38,6% – очень хорошую. В течение последнего года в г. Байконур 20,4% опрошенных лиц заметили незначительное ухудшение здоровья, 12,6% отметили улучшение, а у 40,2% населения самооценка здоровья за последний год не изменилась. Причинами ухудшения самочувствия на всей изучаемой территории, по мнению респондентов, являются: загрязнение окружающей среды (34,6%), низкий материальный уровень (16,4%), неблагоприятные условия труда (12,4%). Респонденты, отметившие отличное и очень хорошее здоровье, чаще были удовлетворены материальным положением.

Таким образом, выявлена прямая корреляционная связь ($r=0,39$; $p<0,05$) удовлетворенности жилищными условиями и удовлетворенности материальным положением. Это свидетельствует о том, что субъективная оценка собственного здоровья одинаково зависит от жилищных условий и материального положения респондентов. Отмечена тенденция, указывающая на связь полной удовлетворенности взаимоотношениями в семье и оценкой своего здоровья как «хорошее» или «очень хорошее».

Литература

1. Евдокимов В.И. Федотов А.И. // Медико-биологическая и социально-психологическая проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – №4. – С. 63-71.
2. Мухамедшина Э.И., Яхин К.К. // Общественное здоровье и здравоохранение. – 2006. – №4. – С. 40-43.
3. Филиппов, В.Л., Н.В. Криницын, В.Р. Рембовский, Ю.В. Филиппова. Методические рекомендации «Оценка состояния здоровья населения, проживающего в населенных пунктах, прилегающих к районам падения отделяющихся частей ракет-носителей». № МР-26-05. Утверждены Федеральным медико-биологическим агентством России 15.06.2005 г.– М., 2005. – 70 с.

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

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРБАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ, КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ
ОБОСНОВАННОГО СРЕДСТВА, НА СРОКИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМИ
ОТРАВЛЕНИЯМИ ВЕЩЕСТВАМИ НЕЙРОДЕПРИМИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ

О.В. Ветряков¹, И.В. Фатеев², М.А. Юдин², А.Ф. Быкова², А.М. Голубцов³

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

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

3 – Филиал № 10 ФГКУ «442 Военный клинический госпиталь» МО РФ

o.v.vetryakov@mail.ru

Несмотря на широкий комплекс проводимых лечебных мероприятий, включающих применение антидотной терапии (налоксон, флумазенил), длительность лечения пациентов после перенесенных острых экзогенных отравлений веществами нейродепримирующего действия тяжелой степени (метадон, барбитураты, бензодиазепины), перенёсших эпизод гипоксии на догоспитальном этапе, по данным Межтерриториального центра лечения острых отравлений Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе составляет в среднем $10 \pm 1,3$ сут. В качестве интегрального показателя нормализации здоровья после перенесенного отравления было выбрано время нормализации устойчивости к выполнению физической нагрузки.

В комплексных реабилитационных программах у пациентов после перенесенных острых экзогенных отравлений веществами нейродепримирующего действия тяжелой степени, наряду с традиционной медикаментозной терапией и физиотерапевтическим лечением на базе отделения реанимации и интенсивной терапии клиники военно-полевой терапии Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, использовали метод гипербарической оксигенации (ГБО). Основными лечебными эффектами которого, как известно, являются: адаптационный, метаболический,

детоксикационный, бактерицидный, иммуностимулирующий и репаративно-регенеративный.

Цель исследования: оценить эффективность использования гипербарической оксигенации в лечебной программе у 19 пациентов с тяжелыми отравлениями веществами нейротропного действия, включающей в себя сеансы ГБО в одноместной лечебной барокамере БЛКС-3-01. Курс лечения состоял из 7 сеансов, проводимых ежедневно продолжительностью 45 мин при индивидуально подобранном избыточном давлении кислорода в интервале от 0,7 до 1,5 атм.

После курса лечения ГБО по данным велоэргометрии выявлено повышение устойчивости к выполнению физической нагрузки к 7-м суткам госпитализации, а также урежение средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) на $21,1 \pm 3,2\%$ ($p \leq 0,05$) по данным суточного мониторирования ЧСС по Холтеру, что косвенно свидетельствует об улучшении функции скелетной мускулатуры и миокарда в результате положительного влияния ГБО. В то же время в группе пациентов, которым не проводилось ГБО, аналогичные показатели достигали достоверной нормализации лишь к исходу девятых суток. Клинические результаты подтверждены данными психологических тестов САН и теста Люшера, выявивших достоверное снижение уровня стресса, увеличение работоспособности, улучшение настроения и самочувствия на момент выписки из стационара.

Таким образом, установлено, что использование ГБО в комплексных реабилитационных программах больных после перенесенных острых экзогенных отравлений веществами нейродепримирующего действия тяжелой степени, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает психоэмоциональный статус больных и в целом, уменьшает время пребывания в стационаре в среднем до $7,0 \pm 0,3$ сут.

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ ПО ХРАНЕНИЮ И УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

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

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

shel507@yandex.ru

Проведение иммунологических исследований персонала объектов по хранению и уничтожению химического оружия (далее объект) имеет важное значение, поскольку именно иммунная система, являясь самой молодой и сложноорганизованной из систем поддержания гомеостаза организма, наиболее чувствительна к воздействию

неблагоприятных факторов химической природы, и вследствие этого изменения иммунного реагирования могут проявляться задолго до появления других признаков лабораторных и клинических изменений.

С целью выявления иммунологических изменений у персонала объектов «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» было проведено комплексное иммунологическое исследование, включающее оценку факторов врожденной неспецифической защиты, клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, аллергологического статуса и онкомаркеров. Дополнительно всем обследуемым лицам проведено определение уровня продукции органоспецифических аутоантител к антигенам клеток нервной системы методом Эли-Нейро – 12 – Тест и по результатам лейкоцитограммы рассчитан индекс алергизации.

В зависимости от степени контакта с фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) обследуемые на каждом объекте были разделены на две группы: основная группа (имевшие контакт с ФОВ) и группа сравнения (без контакта с ФОВ).

Анализ результатов комплексного иммунологического обследования показал высокий процент лиц с изменениями иммунного статуса от 78,0% на объекте «Щучье» до 87,5% на объекте «Почеп». На всех объектах преобладали изменения в одном или двух звеньях иммунной системы (Т-клеточного звена, фагоцитарной активности или их сочетания). Наиболее часто отмечены изменения Т-клеточного звена, от 65,9% на объекте «Щучье» до 75,0% на объекте «Почеп». Изменения были более выражены у женщин, не зависели от контакта с ФОВ и характеризовались признаками иммуносупрессии за счет снижения преимущественно абсолютного числа основных субпопуляций $CD3^+$ и $CD4^+$, снижения относительного числа $CD4^+$ Т-лимфоцитов и снижения иммунорегуляторного индекса. Следует отметить, что в основных группах изменения чаще отмечались у лиц 20-39 лет, а в группах сравнения – у лиц 40 лет и старше. Выявленная высокая частота снижения абсолютного числа лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса может характеризовать высокую степень напряжения компенсаторных механизмов иммунной системы персонала предприятий.

Изменения фагоцитарной активности, как наиболее раннего и одного из самых важных компонентов врожденной неспецифической резистентности, были представлены как снижением, так и повышением показателей и изменения чаще встречались у женщин на всех объектах. Среди персонала, составившего основную группу, с наибольшей частотой изменения показателей фагоцитоза выявлены у 55,0% работников объекта «Леонидовка», с акцентом у лиц 20-39 лет (63,6%) и чаще

характеризовались снижением фагоцитарного индекса – ФИ (45,0%). На объектах «Марадыковский» и «Щучье» преобладали повышения показателей, наиболее часто встречающиеся у лиц группы сравнения «Марадыковский» (66,7%). Наименьший процент лиц с отклонениями фагоцитарной активности, в равной степени касавшихся снижения и повышения показателей, отмечен у персонала объекта «Почеп» (25,0%).

Изменения гуморального звена, также как и сочетания отклонений гуморального звена с отклонениями Т-клеточного звена или изменениями фагоцитарной активности, встречались от 25,0% на объекте «Леонидовка» и до 40,9% на объекте «Марадыковский». Изменения гуморального звена, представленные единичными отклонениями отдельных классов иммуноглобулинов, чаще встречались у мужчин, с преобладанием у лиц 40 лет и старше. У лиц основной группы следует отметить более частое повышение содержания IgA и IgE общего. Наиболее часто повышение уровня IgE общего отмечено у мужчин, с акцентом в основной группе (25,0%) на объекте «Леонидовка» и на объекте «Марадыковский» у лиц 20-39 лет (33,3%).

Повышение расчетного индекса алергизации преобладало у лиц основной группы преимущественно на объектах «Марадыковский» и «Леонидовка» и чаще отмечено у мужчин (66,7% и 75,0%, соответственно). Индекс алергизации считается показателем не только существующих алергических реакций и заболеваний, но и проявлением доклинической латентной сенсibilизации, что в совокупности со статистически значимо большей частотой повышения уровня IgE у мужчин, может свидетельствовать о большей выраженности сенсibilизации у персонала, составившего основные группы с акцентом у мужчин.

Повышение содержания онкомаркеров выявлено от 7,7% на объекте «Леонидовка» до 22,3% лиц на объекте «Почеп», преимущественно за счет повышения содержания АФП. На объектах «Марадыковский» и «Почеп» изменения отмечены преимущественно у женщин, а на объекте «Щучье» с акцентом у мужчин и лиц 40 лет и старше.

Таким образом, к особенностям иммунологической реактивности персонала ОХУХО можно отнести преимущественно изменения Т-клеточного звена и фагоцитарной активности, в то время как изменения гуморального звена, характеризующие более глубокое нарушение функций иммунной системы, отмечались намного реже. Изменения Т-клеточного звена, фагоцитарной активности и повышение

онкомаркеров, чаще отмеченные у женщин, могут свидетельствовать о большей чувствительности иммунной системы женщин к воздействию ксенобиотиков.

В ходе исследования иммунного статуса впервые проведено определение продукции органоспецифических аутоантител методом Нейро – 12 – Тест. Результаты исследования показали высокую частоту гиперпродукции аутоантител к холинорецепторам Ach-Rc у персонала, составившего основные группы на объектах «Марадыковский» и «Леонидовка» (68,2 % и 55,0 % соответственно), практически двукратно превышающую частоту гиперпродукции у лиц групп сравнения на этих объектах. Частота гиперпродукции аутоантител к холинорецепторам у персонала объектов «Почеп» и «Щучье» составила 25,0% и 33,0%, соответственно. С наибольшей частотой гиперпродукция аутоантител к холинорецепторам отмечена у женщин (76,9%) и лиц 20-39 лет (83,3%) на объекте «Марадыковский», и с акцентом у женщин (58,3%) и у лиц 40 лет и старше (77,8%) на объекте «Леонидовка».

По данным литературы известно, что специфический характер воздействия ФОВ приводит к перевозбуждению холинергических рецепторов, следствием которого может являться повышение продукции органоспецифических аутоантител к холинорецепторам Ach-Rc. Подъем продукции органоспецифических аутоантител отражает активацию процессов апоптоза или распада субклеточных структур, что обычно происходит на ранних и активных стадиях патологических органических изменений.

Полученные результаты настораживают в отношении возможного влияния ФОВ на организм работников и требуют индивидуального анализа санитарно-гигиенических условий труда каждого работника, а также повторного обследования и динамического наблюдения. Вместе с тем, раннее выявление изменений в продукции органоспецифических аутоантител может служить наиболее ранним маркером латентного, хронического воздействия токсикантов на организм работающего персонала объектов ОХУХО.

Результаты, полученные в ходе иммунологического исследования, свидетельствуют о необходимости дальнейшего наблюдения за здоровьем персонала. Лица с изменениями иммунологических показателей выделены в группу риска для динамического наблюдения и проведения общих профилактических мероприятий для предотвращения развития различных форм иммунозависимой патологии.

ПОВЫШЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ПРИ СТРЕСС-КСЕНОБИОТЕРАПИИ ПРОДУКТОМ ЛАЗЕРНОЙ АКТИВАЦИИ ДРОЖЖЕЙ

А.В. Земляной¹, С.А. Дулов¹, П.П. Бельтюков¹, М.Б. Варлашова¹, Е.В. Вивуланец¹,
С.Б. Оникиенко², Г.А. Баранов³, В.В. Хухарев³

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

2 – ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова,
г. Санкт-Петербург;

3 – АО «НИИЭФА им. Д.В. Ефремова», Санкт-Петербург

gpech@fmbamail.ru

Неблагоприятные факторы окружающей среды приводят к прогрессивному снижению потенциала адаптации организма, что ведет к снижению средней продолжительности жизни, росту уровня хронических заболеваний внутренних органов, инфекций, иммунных нарушений. Одним из механизмов защиты организма является активация белков теплового шока (БТШ), которые способствуют восстановлению гомеостаза, нарушенного вследствие воздействия токсических факторов [1]. Экзогенные БТШ могут оказаться перспективным средством защиты от неблагоприятного действия факторов окружающей среды. Стимулируя функциональную активность моноцитов и их созревание в антиген-представляющие клетки с последующей активацией клеточного звена иммунитета, БТШ препятствуют развитию системных воспалительных реакций [2]. Синтез БТШ может быть активирован лазерным излучением в дальнем ИК-диапазоне. Интенсивные кратковременные воздействия повышают содержание БТШ, в то время как длительные электромагнитные воздействия малой интенсивности ведут к снижению БТШ и развитию дезадаптации [3].

Целью исследования явилась оценка эффективности стресс-ксенобиотерапии продуктом лазерной активации дрожжевой культуры (ПЛАДК) *Saccharomyces cerevisiae* у лиц из группы риска, подвергавшихся длительному воздействию малых доз ионизирующего излучения, участвующих в реконструкции реакторов ЛАЭС (предприятие «Титан-2»), а также при комплексной терапии пострадавших в результате отравления таллием. Лазерную активацию дрожжей проводили ранее разработанным методом (Пат. №2272420, 16.09.2003).

Для определения эффективности стресс-ксенобиотерапии ПЛАДК обследовано 43 человека в возрасте от 25-50 лет со стажем работы на предприятии «Титан-2» (ремонт и модернизация ядерных реакторов) от 5 до 20 лет. Данные сотрудники

проходили ежегодную диспансеризацию. На диспансерном наблюдении по поводу хронических заболеваний органов пищеварения и органов дыхания находятся 4 человека. Курсовой прием ПЛАДК составил по 500 мл ежедневно в течение 14 суток. В обследование включены 34 пациента, находившихся на лечении по поводу острого отравления таллием, путем стандартной терапии и приемом ПЛАДК в такой же дозировке. В ходе комплексного исследования проводили гематологический анализ, оценивали энергетический обмен лимфоцитов (по активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), определяли функциональные показатели клеточного звена иммунитета (миграционная активность лейкоцитов (спонтанная и при воздействии конканавалина А (КонА), колониестимулирующего фактора (CSF), α -фетопротеина (AFP), интерлейкинами-1 и -2 (IL-1, IL-2); аутосенсбилизация лимфоцитов по миграционной активности в присутствии печеночных, почечных, легочных антигенов и основного белка миелина; неспецифическая резистентность в лизосомально-катионном тесте (ЛКТ). Оценены показатели гуморального звена иммунитета (по уровню IgM, IgG и IgA) и определено содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Эндогенную интоксикацию оценивали по содержанию молекул средней и низкой молекулярной массы в плазме крови. Первичное обследование лиц из группы риска («Титан-2»), показало наличие выраженных изменений у 19 человек, которым был назначен курс приема ПЛАДК (таблица).

Таблица 1 – Показатели периферической крови людей до и после приема ПЛАДК

Показатели	Единицы измерения	Значения	
		до приема	после приема
Лейкоциты	10 ⁹ /л	9,66 ± 0,48	8,05 ± 0,51 *
Эритроциты	10 ¹² /л	5,08 ± 0,13	5,09 ± 0,11
Гемоглобин	г/л	148,46 ± 3,19	155,31 ± 3,04
Гематокрит	%	43,28 ± 0,88	43,59 ± 0,73
Тромбоциты	10 ⁹ /л	257,61 ± 31,05	270,85 ± 44,51
СОЭ	мм/ч	7,69 ± 1,36	5,69 ± 0,73
Цветной показатель	-	0,88 ± 0,02	0,92 ± 0,02
Нейтрофилы палочкоядерные	%	2,75 ± 0,67	2,58 ± 0,35
Нейтрофилы сегментоядерные	%	49,17 ± 2,50	57,00 ± 2,09 *
Эозинофилы	%	3,83 ± 0,60	2,83 ± 0,42
Моноциты	%	9,25 ± 0,96	9,25 ± 1,06
Лимфоциты	%	34,83 ± 2,60	26,75 ± 2,50 *

Отличия статистически значимы ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходными значениями. Применение ПЛАДК приводило к снижению лимфолейкоцитарной реакции на воздействие малых доз ионизирующего излучения. В группе риска отмечено выраженное повышение (в 2,2 – 2,6 раза) активности СДГ и ЛДГ в лимфоцитах. У обследуемых выявлено снижение чувствительности Т-лимфоцитов к воздействию регуляторных факторов – Кона, CSF, AFP, IL-1, IL-2. На фоне приема ПЛАДК показатели энергетического обмена и чувствительность Т-лимфоцитов нормализовались. Профессиональный фактор способствовал развитию аутоенсибилизации лимфоцитов к тканевым антигенам. После приема ПЛАДК наблюдали статистически значимое снижение аутоенсибилизации к почечному и легочному антигенам и основному белку миелина (рисунок). Прием ПЛАДК способствует повышению спонтанной активации лимфоцитов с $14,5 \pm 1,1$ (фон) до $21,1 \pm 1,7$ усл. ед., что свидетельствует о стимуляции Т-клеточного звена.

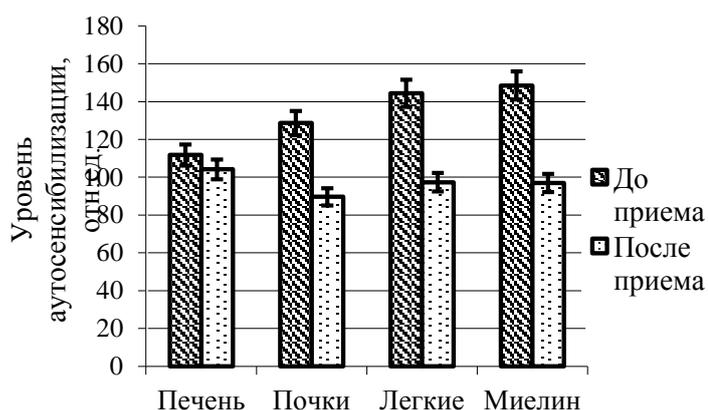


Рисунок. – Уровень аутоенсибилизации лимфоцитов к тканевым антигенам.

В целом интегральная оценка показателей иммунного статуса группы свидетельствует о снижении выраженности изменений и целесообразности применения ПЛАДК у данного контингента до нормализации показателей иммунного статуса организма. Воздействие ПЛАДК способствовало нормализации неспецифической резистентности (по данным ЛКТ-теста наблюдалось повышение его значений до нормы), нормализации уровней IgA и IgM, снижению содержания ЦИК и показателей эндогенной интоксикации. У лиц со стажем работы более 10 лет (14 % от общего числа обследованных) защитный эффект ПЛАДК был менее выраженным по сравнению с остальными представителями группы риска, что является основанием для углубленного медицинского обследования и назначения специфической терапии. Курсовой прием ПЛАДК при лечении пациентов после острого отравления таллием препятствовал развитию метаболических нарушений (дефицит массы тела), а также развитию

астенического синдрома, аутоиммунного полиневрита и реактивных артритов (по показателям РТМЛ с тканевыми антигенами).

Полученный результат свидетельствует о защитном эффекте ПЛАДК, созданного на основе биотехнологий и содержащего экзогенные БТШ. Применение БТШ может использоваться для повышения неспецифической резистентности, коррекции иммунного статуса и защиты организма лиц, занятых на опасных производствах, от воздействия неблагоприятных факторов производственной среды физической и химической природы.

Литературы

1. Asea A., Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A. et al. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // Nat. Med. – 2000. – Vol. 6, № 4. – P. 435 – 442.
2. Carlo, White A. N., Guo F. et al. Chronic electromagnetic field exposure decreases HSP70 levels and lowers cytoprotection // J. Cell Biochem. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 447 – 454.
3. Srivastava P. K. Complexes of peptide-binding fragments of heat shock proteins and their use as immunotherapeutic agents // Pat. US20010034042 A1, Jan.20. – 2001. – 24 p.

БИОМАРКЕРЫ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ПЕРСОНАЛ ХИМИЧЕСКИ ОПАСНЫХ ПРОИЗВОДСТВ

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

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

gpech@fmbamail.ru

Медико-санитарное обеспечение безопасности при работах на предприятиях, обслуживаемых учреждениями ФМБА России, направлено на разработку многоуровневой системы персонализированной оценки риска воздействия опасных химических соединений на здоровье работников. В настоящее время при оценке здоровья персонала химически опасных объектов (ХОО) первоочередной задачей является идентификация и количественное определение в объектах производственной среды и в биопробах конкретных химических соединений, вызывающих определенные проявления токсического воздействия [1].

Для санитарно-химического контроля состояния производственной среды осуществляется расчет среднесменных и максимально разовых концентраций

исследуемых веществ (особенно приоритетных загрязнителей), проводится хронометраж нахождения работника в условиях химического загрязнения воздушной среды на рабочих местах в производственных помещениях при выполнении основных технологических операций [2]. Однако идеальным вариантом контроля получаемой работником в течение рабочей смены дозы химических токсикантов является использование индивидуальных пробоотборников автономного действия или индивидуальных пассивных дозиметров [3], что до сих пор не нашло должного применения при оценке влияния условий труда на здоровье работающих в контакте с опасными химическими веществами (ОХВ).

Отработана и апробирована процедура расширенного скрининга, которая в сочетании с методиками количественного определения токсичных соединений в биопробах существенно повышает возможности химико-токсикологического анализа, направленного на выявление в биосредах человека следов токсичных и сильнодействующих веществ, послуживших причиной отравлений [4, 5]. В качестве биомаркеров экспозиции при биомониторинге используются сами ОХВ, их метаболиты и ковалентно-связанные аддукты с белками и ДНК. Наиболее перспективными в аналитическом плане являются ковалентные аддукты, характеризующиеся значительно более длительным временем жизни в организме (аддукты с гемоглобином и альбумином крови).

Совместно с количественным определением биомаркеров экспозиции (внутренней дозы и метаболитов ОХВ) проводится использование биомаркеров чувствительности, включая показатели детоксикации и генетической предрасположенности, а также выявление новых маркеров эффекта, что значительно расширяет возможности оценки реального риска здоровью при действии химического фактора. Разнообразие в ферментных системах детоксикации, антиоксидантной защиты, в транспортных белках, антигенах и рецепторах клетки, в других звеньях поддержания гомеостаза определяет индивидуальные особенности метаболизма химических веществ, реакций организма на факторы среды обитания человека. Эти вариации обусловлены различными мутациями, приведшими к генетическому полиморфизму [6]. Поэтому необходимо изучать «фоновый» уровень, связанный с генетическим полиморфизмом популяции, существенно влияющий на индивидуальную реактивность организма. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты первой (изоферменты цитохрома Р-450, дигидропиримидин дигидрогеназа, бутирилхолинэстераза, параоксоназа и др.), второй фазы метаболизма (N-

ацетилтрансфераза, глутатионтрансферазы, тиопурин S-метилтрансфераза, эпоксид гидролаза и др.), а также третьей фазы биотрансформации (гликопротеин Р и др.) может приводить к синтезу ферментов с изменённой активностью, что влияет на скорость биотрансформации ксенобиотиков (замедление или ускорение) [7]. При этом токсичность образуемого метаболита или другого агента, образуемого предыдущей фазой детоксикации, зависит от реакций последующей фазы, сочетанной роли полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации, и других компонентов детоксикации ОХВ в организме.

Для ранней диагностики начальных проявлений и степени тяжести профессиональной патологии необходимо изучение экзогенного и эндогенного метаболического профиля у работников в динамике наблюдения (от фонового уровня до наличия изменений в отдаленный период после окончания деятельности ХОО), а также других патогенетически значимых биомаркеров эффекта. Одновременно должна проводиться оценка совместного действия других внешних (нервно-психическое напряжение, образ жизни, питание и т.д.) и внутренних факторов (генетика, пол, возраст), влияющего на индивидуальную восприимчивость человека к химическому воздействию.

Поиск и разработка новых маркеров эффекта, определяемых на основе омиксных (токсомика, геномика, эпигеномика/эпигенетика, транскриптомика, метаболомика, и др.) и других современных диагностических технологий, значительно расширяет возможности оценки реального риска здоровью при действии химического фактора не только на организменном, клеточном, но и на молекулярном уровне у каждого человека, включая метаболические, генетические, эпигенетические изменения.

Разрабатываемые в ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России методические подходы и инновационные методы молекулярной биологии и аналитической химии в практике медико-биологического сопровождения работ с ОХВ на основе персонального пробоотбора; расширения разработок биологических ПДК основных производственных токсикантов, их метаболитов и аддуктов в различных средах организма, применение методов биомониторинга и средств персонализированной диагностики и лечения химически обусловленных заболеваний служат основой для формирования нового направления профилактической медицины – персонализированной токсикологии, включающей как традиционные исследования оценки потенциального и реального риска для здоровья человека воздействия химического фактора, так и методы

персонализированной медицины, направленные на индивидуальную диагностику и сохранение здоровья каждого человека.

Литература

1. Санитарно-эпидемиологическое обеспечение химической безопасности производственной и окружающей среды. Руководство. / Под ред. Киселева М.Ф., Рембовского В.Р., Романова В. – М.: ООО «Комментарий», 2012. – 476 с.
2. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии классификации условий труда по показателям вредности и опасности факторов производственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса. Руководство Р 2.2.2006-05. – М., 2005. – 142 с.
3. Юшкетова Н.А., Поддубный В.А. Метод пассивного отбора проб для мониторинга химического загрязнения атмосферного воздуха. Часть 1. Теоретические основы (обзор) // Экологические системы и приборы. – 2007. – №2. – С. 3-10.
4. Орлова О.И., Савельева Е.И., Радилев А.С. и др. Применение биомониторинга для оценки характера и тяжести воздействия химического фактора // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – №12. – С. 28-33.
5. Уколов А.И., Уколова Е.С., Савельева Е.И., Радилев А.С. Систематический токсиколого-аналитический скрининг биологических образцов методом газовой хромато-масс-спектрометрии. апробация метода идентификации токсичных органических соединений //Токсикологический вестник. 2014. № 2 . С. 39-45.
6. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предикативной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
7. Рембовский В.Р., Могиленикова Л.А. Естественные процессы детоксикации химических веществ, загрязнителей среды обитания человека // Биомедицинский журнал – Medline.ru. – 2015. – №16. – С. 216-239.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА У РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТОВ ХРАНЕНИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

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

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

hgg86@list.ru

В рамках комплексного обследования работников 4-х объектов хранения и уничтожения химического оружия (ОХУХО) («Почеп», «Щучье», «Марадыковский» и «Леонидовка»), было произведено измерение ряда биохимических показателей и

гормонов сыворотки крови. В зависимости от степени контакта с ФОВ обследуемые на каждом объекте были разделены на две группы: основная группа (постоянный контакт) и группа сравнения (периодический контакт). На объекте «Почеп» основную группу составили 28 человек, а группу сравнения – 8, на объекте «Щучье» – 42 и 3 человека, на объекте «Марадыковский» – 22 и 12 человек и на объекте «Леонидовка» – 20 и 19 человек, соответственно.

Во всех группах наиболее подверженным изменению оказались показатели липидного профиля (общий холестерин, ЛПВП-холестерин, ЛПНП-холестерин, триглицериды, коэффициент атерогенности) и тиреоидного статуса (свободный и общий трийодтиронин, свободный и общий трироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреоидной пероксидазе, интегральный тиреоидный индекс).

Ни на одном из объектов не обнаружено существенных различий между основной группой и группой сравнения ни по частоте встречаемости изменений показателей липидного профиля и тиреоидного статуса, ни по средним значениям данных показателей.

При сравнении объектов по показателям липидного профиля у обследованных лиц обращает на себя внимание коэффициент атерогенности (КА) – основной показатель риска развития атеросклероза. На всех объектах в основной группе доля лиц с повышенным значением КА была схожей и варьировала от 20,0% (объект «Леонидовка») до 26,2% (объект «Щучье»). Причём на объектах «Щучье», «Марадыковский» и «Леонидовка» в основной группе доля лиц с повышенным значением КА была статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами. На объекте «Почеп» доля лиц с повышенным значением КА была также выше у мужчин, однако это отличие не было статистически значимым. Несмотря на то, что по доле изменённого КА на всех 4-х объектах обнаружена сходная картина, доля лиц с изменённой концентрацией холестерина в сыворотке крови на разных объектах существенно различалась. Так, на объекте «Почеп» лица с изменённой концентрацией холестерина составили 60,7%, на объекте «Марадыковский» – 59,1%, на объекте «Щучье» – 38,1%, а на объект «Леонидовка» таких лиц было зарегистрировано только 25,0%.

При сравнении показателей тиреоидного статуса у обследованного контингента, обращает на себя внимание то, что на всех объектах основным подверженным изменению показателем является интегральный тиреоидный индекс (ИТИ). Он выходит за пределы референтных значений почти у трети обследованных. В

основной группе самая низкая доля лиц с измененным ИТИ наблюдалась на объекте «Марадыковский» (22,7%), а самая высокая на объекте «Леонидовка» (35,0%).

На трех объектах («Почеп», «Щучье» и «Леонидовка») в основной группе измененные показатели тиреоидного статуса наблюдались почти у половины обследованных (57,1%, 45,2% и 45,0%, соответственно), в то время как на объекте «Марадыковский» измененные показатели тиреоидного статуса в основной группе наблюдались только у четверти – 27,3%.

На всех четырех объектах в основных группах обнаружены лица с повышенной концентрацией антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО). Однако доля таких лиц на объектах несколько различается. Так, на объекте «Щучье» лиц с повышенной концентрацией АТ к ТПО в основной группе обнаружено в 19,0% случаев, причем АТ к ТПО были повышены только у женщин (различие статистически значимо) и, в основном, у лиц старше 40 лет. На объекте «Почеп» лиц с повышенной концентрацией АТ к ТПО обнаружено в 7,1% случаев, и при этом, только среди женщин и лиц старше 40 лет. На объектах «Марадыковский» и «Леонидовка» лиц с повышенной концентрацией АТ к ТПО обнаружено в 9,1% и 5,0% случаев соответственно. Причем заметной связи доли лиц с повышенной концентрацией АТ к ТПО с гендерными и возрастными отличиями на последних двух объектах не выявлено.

У лиц основной группы объекта «Леонидовка» обнаружено довольно много лиц с пониженной концентрацией свободного трийодтиронина (Т3 св.) – 30,0%. В то время как на других объектах такие лица либо отсутствовали, либо встречались в единичных случаях. Так как лиц со сниженным значением Т3 св. также много и в группе сравнения (15,8%), а на других объектах в группах сравнения такие лица отсутствовали, нельзя говорить о том, что на снижение Т3 св. повлиял контакт с ФОВ.

Таким образом, были выделены группы лиц для дальнейшего динамического наблюдения. Больше всего лиц с изменёнными показателями липидного профиля выявлено в основной группе объекта «Щучье» – 30,9%, на объекте «Почеп» таких работников было 28,5%, на объекте «Марадыковский» – 22,7%, а на объекте «Леонидовка» – 20,0%. Больше всего лиц с риском развития гипертиреоза было выявлено в основной группе объектов «Леонидовка» и «Почеп» – 15,0% и 14,3%, соответственно. На объекте «Марадыковский» таких лиц было выявлено в 9,1% случаев, а на объекте «Щучье» риск развития гипертиреоза был обнаружен только у одного человека, что составило 2,4%. Больше всего лиц с риском развития гипотиреоза было в основной группе объектов «Щучье» (21,4%) и «Почеп» (17,9%). На объектах

«Леонидовка» и «Марадыковский» риск развития гипотиреоза был выявлен у 10,0% и 9,1% соответственно.

Таким образом, на всех объектах в основной группе доля лиц с повышенным значением основного показателя риска развития атеросклероза – коэффициента атерогенности была схожей и варьировала от 20,0% до 26,2%. Причём у мужчин КА был изменён гораздо чаще, чем у женщин. На всех объектах основным подверженным изменению показателем тиреоидного статуса является интегральный тиреоидный индекс. Он выходит за пределы референтных значений почти у трети обследованных, причём ИТИ встречается как выше нормы (риск развития гипертиреоза), так и ниже нормы (риск развития гипотиреоза). На объекте «Щучье», в основной группе, наблюдается самая высокая доля обследованных с повышенной концентрацией антител к тиреоидной пероксидазе (19,0%), это говорит о риске развития у них гипотиреоза. Объект «Леонидовка» является единственным, на котором, в основной группе, обнаружено много лиц с пониженной концентрацией свободного трийодтиронина (30,0%). На объекте «Марадыковский» наблюдается самая низкая доля лиц с измененными показателями тиреоидного статуса (27,3%). Больше всего работников с изменёнными показателями липидного профиля и лиц с риском развития гипотиреоза выявлено в основной группе объекта «Щучье», а лиц с риском развития гипертиреоза больше всего было зарегистрировано в основной группе объекта «Леонидовка».

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ПЕРСОНАЛА, ЗАНЯТОГО В
УНИЧТОЖЕНИИ АВАРИЙНЫХ БОЕПРИПАСОВ НА ОБЪЕКТАХ ХРАНЕНИЯ И
УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

Т.В. Харченко¹, Л. Г. Аржавкина², Д.А. Синячкин², А.В. Язенок², Н.А. Ткачук²,
А.Н. Жекалов², О.В. Протасов², А.С. Крючкова²

1 – ФГБОУ ВО «СЗГМУ имени И.И. Мечникова» Министерства образования РФ,
г. Санкт-Петербург

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

tatyana.kharchenko@szgmu.ru

Проводимые нами в течение ряда лет исследования выявили статистически значимо повышенный уровень хромосомных aberrаций (ХА) и изменение их спектра у персонала объектов хранения и уничтожения химического оружия (Объектов). Анализ связи цитогенетических показателей с заболеваемостью показал, что повышенный

уровень ХА и носительство обменных aberrаций являются значимыми факторами риска развития патологии, этиологически связанной с их профессиональной деятельностью.

Поскольку нет технической возможности ввести анализ ХА в алгоритм ежегодного медицинского обследования всего персонала, занятого на Объектах, необходимо выделить группы лиц, подлежащих таковому. Выявить производственные факторы, ухудшающие цитогенетические показатели при работе в режиме штатного функционирования, не удалось.

Часть персонала помимо работ в обычном режиме были задействованы в уничтожении аварийных боеприпасов, что предполагает более интенсивное воздействие производственных вредностей. Ранее специального обследования в этой когорте не проводилось. Чтобы определить, является ли участие в работах по уничтожению аварийных боеприпасов основанием для обязательного цитогенетического обследования с целью выявления групп риска по развитию профессиональных заболеваний, мы провели у этих лиц сравнительное изучение частоты и спектра ХА

Было обследовано 28 человек, участвовавших в уничтожении аварийных боеприпасов. В группу сравнения вошел 21 человек, работавший исключительно в штатном режиме.

Постановку культур и анализ ХА выполняли по общепринятым методикам, результаты выражены в количестве ХА на 100 клеток. Математическую обработку данных производили при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows, версия 6.0. Для оценки статистической значимости различий частоты ХА применяли критерий Манна-Уитни; значимость различий частот встречаемости носителей обменных aberrаций и долей лиц с различным уровнем ХА в различных группах определяли с помощью точного критерия Фишера. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Практически по всем цитогенетическим показателям наблюдались статистически значимые различия между обследованными группами. Общая частота ХА в группе, занятой на аварийном уничтожении, составила $8,15 \pm 0,68$ vs. и $4,89 \pm 0,76$ в контрольной группе ($U=153$; $p=0,004$). Различалось и распределение индивидуальных уровней ХА. Уровень генетических нарушений свыше 5 ХА на 100 клеток, считается высоким риском для здоровья. Ранее мы показали, что подобный уровень чаще встречается у лиц, нуждающихся в стационарном обследовании, и увеличивает риск

развития полиневропатии и нейроциркуляторной астении. В контрольной группе разброс уровня частоты ХА составил от 0 до 12 aberrаций на 100 клеток, при этом у 57% обследованных уровень ХА был нормальным или повышенным (ниже 5%). У лиц, занятых в аварийном уничтожении, значения ХА колебались от 2,78 до 17,86, а уровень ниже 5% был лишь у 18% обследованных. Различия между группами статистически значимы ($p=0,005$).

Помимо общего повышения уровня ХА, в группе лиц, занятых на уничтожении аварийных боеприпасов, наблюдался сдвиг спектра ХА в сторону увеличения частоты как стабильных, так и нестабильных обменных aberrаций хромосомного типа.

Была увеличена, как среднегрупповая частота нестабильных ($0,52 \pm 0,1$ vs. $0,25 \pm 0,1$; $U=216$, $p=0,03$) и стабильных ($0,21 \pm 0,03$ vs. $0,03 \pm 0,03$ ($U=216$, $p=0,03$)) обменных aberrаций хромосомного типа, так и доля лиц, несущих подобные aberrации. В контрольной группе обменные aberrации хромосомного типа встречались лишь у 14,3% обследованных (3 из 21), а у персонала, занятого на аварийных уничтожениях, доля «носителей» достигала 67,8% (19 человек из 28), $p=0,0002$. Ранее нами показано, что носительство обменных aberrаций хромосомного типа статистически значимо чаще встречается у лиц, нуждающихся в дополнительном стационарном обследовании, и повышает относительный риск возникновения артериальной гипертензии, полиневропатии и нейроциркуляторной астении. Картина цитогенетических повреждений в группе лиц, занятых на уничтожении аварийных боеприпасов, подтверждает, что производственные факторы играют важную роль в формировании ХА у персонала Объектов. Связь высокого уровня ХА и носительства обменных aberrаций хромосомного типа с заболеваемостью обуславливает необходимость введения анализа ХА в алгоритм обследования лиц, занимающихся уничтожением аварийных боеприпасов.

СКРИНИНГ-ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТА УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ

«ЛЕОНИДОВКА»

С.В. Шкреттиенко, Л.В. Янно

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

gpech@fmbamail.ru

Патофизиологической основой формирования сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов может являться эндотелиальная

дисфункция, а ее выявление в клинической практике может служить количественной мерой сердечно-сосудистого риска у этой категории лиц. Показано, что поражение сердечно-сосудистой системы при воздействии фосфорорганических веществ (ФОВ) проявляется увеличением скорости распространения пульсовой волны по сосудам, тенденцией к гипертензии, изменениями церебральной гемодинамики преимущественно функционального характера. Выявленная патология носит в ряде случаев стертый, но неуклонно прогрессирующий характер и до определенного времени не влияет отрицательно на трудоспособность и качество жизни персонала, в связи с чем она своевременно не диагностируется, или причина ее возникновения не связывается с воздействием промышленных химических агентов.

Объектом исследования для данной работы явился персонал объекта по уничтожению химического оружия (УХО) «Леонидовка». Было обследовано 83 сотрудника (16 мужчин и 67 женщин), средний возраст обследованных лиц составил 45 лет. Для скрининг-оценки состояния сердечно-сосудистой системы было проведено исследование церебральной гемодинамики методом ультразвуковой церебральной доплерографии и определение ригидности сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны методом фотоплетизмографии.

По данным терапевтического осмотра, болезни системы кровообращения у обследованного персонала составили 32,5% случаев, вегетососудистая дистония по гипертоническому и кардиальному типу – 16,2% случаев. Анализ результатов исследования церебральной гемодинамики показал, что дисциркуляторные нарушения в сосудах головного мозга различной степени выраженности выявлены у 51,8% лиц. На первом ранговом месте по частоте встречаемости стоят атеросклеротические изменения с дисциркуляцией в сосудах каротидного и вертебрально-базилярного бассейнов (ВББ), которые составили 25,3% случаев, выявленные изменения носили умеренно выраженный характер без признаков гемодинамически значимых стенозов. На 2 ранговом месте отмечены дисциркуляторные нарушения в сосудах ВББ, которые составили 18,1% и проявлялись в виде снижения кровотока в позвоночных артериях и умеренно выраженной венозной дисциркуляцией. При этом 15% лиц на момент обследования имели субкомпенсированный кровоток в ВББ. На 3 ранговом месте – ангиодистонические нарушения, которые составили 8,4% случаев, протекали по вазоконстрикторному типу и отмечены у лиц молодого возраста (до 40 лет). Нарушения церебральной гемодинамики отмечены статистически значимо чаще у мужчин, чем у женщин (75,0% и 46,3%, соответственно), что сопоставимо с данными осмотра,

согласно которым атеросклероз церебральных артерий и гипертоническая болезнь с большей частотой отмечены у мужчин. Нарушения липидного обмена атерогенной направленности по результатам биохимического исследования крови статистически значимо чаще ($p < 0,05$) также были отмечены у мужчин.

Оценка состояния сосудистой стенки показала, что у 27,7% работников выявлено повышение ригидности сосудов с большей частотой встречаемости у мужчин (43,8% и 23,9%, соответственно). Индекс ригидности в целом по группе составил $7,95 \pm 0,20$ и находился в пределах нормативных значений. У мужчин индекс ригидности превысил норму и составил $9,36 \pm 0,51$ (в норме до 9), а также был статистически значимо выше, чем у женщин, где этот показатель равен $7,58 \pm 0,20$. Повышение ригидности сосудов связано со многими факторами, основными из них являются: возраст, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, курение, гиперхолестеринемия. Средний возраст обследованного персонала составил $45,1 \pm 1,26$ лет, мужчины несколько старше ($47,4 \pm 2,9$ лет и $44,6 \pm 1,39$ года, соответственно). АГ зарегистрирована у 18,1% лиц с большей частотой встречаемости у мужчин, чем у женщин (25,0% и 16,4%), избыточный вес имеют 53,0% работников с акцентом у мужчин (75,0% и 47,8%, ожирение – 13,3% с одинаковой частотой встречаемости у мужчин и женщин, гиперхолестеринемия выявлена у 40,5% лиц с несколько большей частотой у мужчин (46,7% и 39,1% соответственно), фактор курения статистически значимо чаще отмечен у мужчин (43,8% и 6,0%). Совокупность данных факторов объясняет повышение ригидности сосудов у обследованного персонала, в большей степени выраженности у мужчин.

Оценка артериальной жесткости используется в качестве скрининга для выявления доклинического атеросклероза и для определения групп высокого сердечно-сосудистого риска. Поэтому по результатам данного исследования были отобраны лица с признаками доклинического атеросклероза и сформирована группа лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, в которую вошли лица старше 55 лет с артериальной гипертензией и наличием сопутствующих факторов (дислипидемия, ожирение, курение, повышение ригидности сосудистой стенки, атеросклеротические изменения сосудов головного мозга). Работники, у которых были выявлены ангиодистонические нарушения по вазоконстрикторному типу, вегето-сосудистая дистония по гипертоническому и кардиальному типу, повышение жесткости сосудов, атерогенный характер липидных нарушений были выделены в группу лиц с признаками доклинического атеросклероза. В эту группу вошли лица в возрасте 30-46 лет.

Выявленные изменения не позволяют исключить у них риск раннего развития атеросклеротических изменений сосудов, что в дальнейшем может способствовать развитию социально-значимых заболеваний у данной категории лиц и привести к утрате трудоспособности.

Таким образом, использование методов скрининг-оценки состояния сердечно-сосудистой системы у персонала объектов УХО имеет большое значение в выборе тактики лечения больных, динамического наблюдения за ними, а также для проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения осложнений и дальнейшего прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у данной категории работников.

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

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

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

gpech@fmbamail.ru

В процессе завершения уничтожения химического оружия (ХО) важное значение придается изучению здоровья персонала объектов по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО) с целью выявления патологических изменений со стороны отдельных органов и систем организма, возникновение которых могло быть обусловлено работой с ХО, в результате неблагоприятных условий труда, технических нарушений или неудовлетворительной экологической обстановки. Актуальность решения этой проблемы продолжает оставаться высокой в связи с тем, что, несмотря на отдельные позитивные тенденции, показатели здоровья и состояния здравоохранения, в целом, находятся на неудовлетворительном уровне.

При хроническом воздействии фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) возникает сочетанная патология нескольких систем организма. Ведущими являются совокупность изменений периферической и центральной нервной системы, систем пищеварения и гепатобилиарной (хронический токсический гепатит, эрозивно-язвенное поражение желудка), сердечно-сосудистой (миокардиодистрофия) и иммунной системы (снижение Т- и В-клеточного звена иммунитета), нарушение обменных процессов (белкового, углеводного, изменения содержания витаминов В₆, Е,

А, нарушение основных путей перекисного окисления липидов и др.), а также сужение полей зрения по концентрическому типу и наличие специфической сенсibilизации к хлорофосу (как модели ФОВ). Патология носит в ряде случаев стертый, но неуклонно прогрессирующий характер и до определенного времени не влияет отрицательно на трудоспособность и качество жизни пострадавшего, в связи с чем своевременно не диагностируется, или причина ее возникновения не связывается с воздействием промышленных химических агентов.

Целью настоящей работы являлась оценка состояния здоровья работников ОХУХО «Марадьковский», «Леонидовка», «Щучье», «Почеп» и проведение экспертизы по установлению связи выявленных заболеваний с функционированием этих объектов. Данную работу можно считать логическим продолжением работ, которые выполнялись сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» с 2005 г. по 2010 г. по теме НИР: «Проведение обследования, лечения и экспертизы по установлению причинной связи заболеваний работников объектов по уничтожению фосфорорганических отравляющих веществ, конверсионных объектов и граждан, проживающих и работающих в зоне защитных мероприятий», шифр «Обследование».

Материалами настоящей работы послужили результаты (с 2011 г. по 2015 г.) предварительных и периодических медицинских осмотров (ПМО), до и послесменных осмотров лиц, работающих по «первому» списку, т.е. имевших производственный контакт с ФОВ, а также результаты углубленного медицинского осмотра вышеуказанных работников ОХУХО с выполнением комплекса клинических (осмотры профпатолога-терапевта, невролога), биохимических (изучение показателей липидного, углеводного, белкового, минерального, азотистого, пигментного, водно-солевого обмена, активности ферментов, онкомаркеры), иммунологических (оценка факторов врожденного, клеточного, гуморального иммунитета, аллергологического статуса, наличие и выраженность системного воспаления, противоинойфекционной резистентности) исследований, проведенных сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России в командировочных условиях в 2016 году. Следует отметить, что у работников ОХУХО впервые были выполнены исследования по оценке гормонального тиреоидного статуса, определение продукции органоспецифических аутоантител методом Нейро – 12-Тест, проведена оценка состояния костной ткани методом ультразвуковой остеоденситометрии. Кроме того, проведено клинико-инструментальное и лабораторное обследование лиц, не имеющих производственного контакта с ФОВ и составивших группу сравнения. В ходе проведенной работы анализ

показателей заболеваемости работников ОХУХО «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» по классам болезней (по данным ПМО за 2011-2015 гг.) позволил установить «лидирующую патологию», которая была представлена на ОХУХО «Марадыковский», «Почеп» «Щучье» в большей степени болезнями глаза и его придаточного аппарата, а на ОХУХО «Леонидовка» – болезнями эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, болезнями органов пищеварения. На ОХУХО «Леонидовка» отмечен самый низкий процент охвата работников ПМО, чаще встречались лица, имеющие медицинские противопоказания к допуску на работу (в соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 12.04.2011г. № 302н и Приказом Минздрава РФ от 21.03.2000 г. №101), с большей частотой диагностировались впервые выявленные хронические соматические заболевания. Наиболее частыми причинами отстранения от работы в СИЗ при досменных медицинских осмотрах работников всех ОХУХО за 2011-2015 гг. являлись острые респираторные вирусные инфекции и повышение артериального давления. При проведении послесменных осмотров признаков воздействия ФОВ выявлено не было. По данным заключительных актов ПМО лиц, работающих по «первому» списку, т.е. имевших производственный контакт с ФОВ, за все годы наблюдения (2011-2015 гг.) ни на одном объекте не выявлено лиц с подозрением на профессиональное заболевание.

В ходе проведенного углубленного обследования работников ОХУХО при ранжировании терапевтических диагнозов по классам болезней установлено, что первое ранговое место на ОХУХО «Марадыковский» «Почеп» и «Щучье» занимали болезни эндокринной системы (от 38,4% до 57,1%), а на ОХУХО «Леонидовка» – болезни системы пищеварения (40,0%). Первое место при неврологическом осмотре независимо от ОХУХО заняли дегенеративно-дистрофические поражения позвоночника (от 66,7% на ОХУХО «Щучье» до 81,8% на ОХУХО «Марадыковский»), второе – атеросклероз церебральных артерий как в сочетании с гипертонической болезнью, так и без. Работники ОХУХО «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка», «Щучье» (в целом 42 человека) с наличием органических и функциональных патологических изменений со стороны органов кровообращения (артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь), гепатобилиарной (диффузные паренхиматозные изменения печени), вегетативной (синдром вегетативной дистонии, вегето-сосудистая дистония) и периферической нервной системы (периферический ангиодистонический синдром конечностей), выявленных в результате анализа данных

ПМО и настоящего клинико-инструментального и лабораторного обследования, требуют наблюдения в динамике и лечения, так как имеющиеся у них нарушения состояния здоровья могут в дальнейшем явиться противопоказанием к работе с вредными и опасными производственными факторами, в том числе с ФОВ. При настоящем комплексном клинико-инструментальном и лабораторном обследовании лиц с хронической профессиональной интоксикацией согласно списку профессиональных заболеваний (Приказ МЗ РФ № 417 от 27.04.2012 г.) не выявлено.

С учетом развития клинической картины хронической интоксикации ФОВ через несколько лет после прекращения контакта с ними рекомендуется продолжение динамического наблюдения за лицами, занятыми на работах с химическим оружием.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ У РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТОВ ХРАНЕНИЯ И УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ ЗА ПЕРИОД 2011-2015 гг.

С.Н. Яровая, Л.В. Янно, В.Ю. Конева

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

gpech@fmbamail.ru

Периодические медицинские осмотры (ПМО) предназначены для наблюдения и своевременного реагирования на изменения в состоянии здоровья работника и включают комплекс мероприятий, направленных на диагностику патологических состояний человека с целью раннего выявления и профилактики заболеваний (Приказ Минздравсоцразвития России № 302н от 12.04.2011 г. и Приказ Минздрава РФ от 21.03.2000 г. №101 (с изменениями от 20.07.2010 г.)).

Проанализированы заключительные акты ПМО четырех ОХУХО (далее объект) за период с 2011 по 2015 гг.: «Марадыковский» – 24 акта, «Почеп» – 30 актов, «Леонидовка» – 10 актов, «Щучье» – 24 акта. Оценены результаты ПМО у 119 работников объекта «Марадыковский», 62 работников объекта «Почеп», 100 работников объекта «Леонидовка» и у 80 работников объекта «Щучье». Проведен анализ причин отстранения от работы на всех четырех объектах.

По результатам заключительных актов ПМО за период 2011-2015 гг., сохранялся достаточно высокий процент охвата ПМО работников объекта «Марадыковский» – от 96,3% (за 2013 г.) до 99,7% (за 2015 г.) и объекта «Почеп» – от 97,9% (за 2015 г.) до 99,7% (за 2012 г.) и только в 2011 году – 80,3%. Процент охвата ПМО работников объекта «Щучье» составил от 90,9% (за 2011 г.) до 93,8% (за 2013 г.)

и только в 2015 году – 87,3%. Процент охвата ПМО работников объекта «Леонидовка» был от 83,8% (за 2012 г.) до 86,5% (за 2011 г.). Из числа всех осмотренных ни на одном объекте за пять лет наблюдения не выявлено лиц с подозрением на профессиональное заболевание.

Частота встречаемости впервые выявленных хронических соматических заболеваний составила: на объекте «Щучье» от 0,9% (за 2013 г.) до 5,8% (за 2011 г.); на объекте «Марадыковский» от 1,2% (за 2015 г.) до 6,6% (за 2014 г.); на объекте «Почеп» от 3,2% (за 2015 г.) до 8,5% (за 2012 г.); на объекте «Леонидовка» от 8,5% (за 2014 г.) до 16,9% (за 2013 г.). Сравнительный анализ структуры впервые выявленных хронических соматических заболеваний по данным заключительных актов ПМО показал, что у работников объекта «Марадыковский» лидирующее положение занимали болезни мочеполовой системы, костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезни органов пищеварения. На объекте «Почеп» – болезни крови и кроветворных органов, мочеполовой системы, органов пищеварения и новообразования. На объекте «Леонидовка» – болезни эндокринной системы и расстройства питания, болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни мочеполовой системы и органов пищеварения. На объекте «Щучье» – болезни глаза и его придаточного аппарата, болезни системы кровообращения, органов дыхания, болезни уха и сосцевидного отростка.

Удельный вес лиц из числа всех осмотренных, имеющих медицинские противопоказания к допуску на работу, по данным ПМО в различные годы наблюдения находился в следующих пределах: на объекте «Щучье» – от 0% (за 2013 г.) до 1,3% (за 2011 г.); на объекте «Почеп» – от 0,5% (за 2011 г.) до 0,9% (за 2012 г.); на объекте «Марадыковский» – от 0,5% (за 2013 г.) до 3,7% (за 2011 г.); на объекте «Леонидовка» – от 4,3% (за 2011 г.) до 7,0% (за 2013 г.). При сравнительном анализе выявлена низкая частота встречаемости лиц (из числа всех осмотренных), подлежащих обследованию в Центре профпатологии, а именно: на объекте «Почеп» – от 0% (за 2011 г. и 2015 г.) до 3,9% (за 2013 г.) и на объекте «Марадыковский» – от 0% (за 2012 г. и 2013 г.) до 6,2% (за 2015 г.). Удельный вес лиц объекта «Щучье», подлежащих профобследованию, составил от 5,6% (за 2013 г.) до 19,9% (за 2015 г.). Самый высокий удельный вес лиц, нуждающихся в обследовании в Центре профпатологии, был выявлен на объекте «Леонидовка» и составил от одной трети (за 2011 г.) до половины всех осмотренных за период 2012-2014 гг. Анализ результатов выполнения запланированного обследования работников в Центре профпатологии показал его невыполнение на объекте

«Леонидовка» – на 21,3%, 19,9% и 13,9% от запланированного по результатам заключительных актов ПМО за 2011, 2012 и 2013 гг. и на объекте «Марадыковский» – на 80,0% и 45,6% от запланированного по результатам заключительных актов ПМО за 2014 и 2015 гг. За весь период наблюдения полностью не выполнены рекомендации по обследованию в Центре профпатологии работников объекта «Щучье».

По данным ПМО за отчетный период наблюдения у работников сравниваемых ОХУХО обращает на себя внимание частота встречаемости болезней глаза и его придаточного аппарата, занимающая первое или второе ранговое место. Также часто регистрировалась такая патология как гинекологические заболевания (объект «Марадыковский»), болезни полости рта (объект «Почеп»), общесоматическая патология, преимущественно за счет болезней эндокринной системы и расстройства питания и болезней органов пищеварения (объект «Леонидовка»). При этом частота встречаемости преобладающей патологии за анализируемый период (2011-2015 гг.) была выше у работников объекта «Леонидовка» и составляла от 48-53% (за 2011-2013 гг.) до 69-71% (за 2014-2015 гг.), тогда как у работников объекта «Почеп» находилась в пределах 46-57%, за исключением 2013 года (32,7%), объекта «Марадыковский» - в пределах 29-33%, а объекта «Щучье» – в пределах 17-27% и только в 2011 году – 46,1%.

Анализ результатов досменных медицинских осмотров работников объектов «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» за период 2011-2015 гг. показал, что в структуре всех причин отстранения от работы первое ранговое место занимали острые респираторные вирусные инфекции, либо повышенное артериальное давление.

Таким образом, сравнительный анализ результатов ПМО всех четырех объектов за период 2011-2015 гг., установил, что на объекте «Леонидовка» отмечается самый низкий процент охвата работников медосмотрами, чаще встречались лица, имеющие медицинские противопоказания к допуску на работу, чаще диагностировались впервые выявленные хронические соматические заболевания. Отмечается невыполнение запланированного (по актам ПМО предыдущего года) обследования работников ОХУХО в Центре профпатологии (вплоть до полного его невыполнения). Лиц с подозрением на профессиональное заболевание по данным заключительных актов и результатов ПМО не выявлено. Регистрируемая частота встречаемости болезней глаза и его придаточного аппарата требует динамического наблюдения за данным контингентом и своевременной коррекции выявленных нарушений.

МЕДИКО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПОРТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

ВЛИЯНИЕ АЛЬФА-ТРЕНИНГА НА УСПЕШНОСТЬ ВЫСТУПЛЕНИЙ СПОРТСМЕНОВ ЛУЧНИКОВ.

А.С. Аистова

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

Annalyakhina89@gmail.com

Методы тренинга с Биологической обратной связью (БОС) – это учебно-тренировочные мероприятия, в которых люди учатся самостоятельно контролировать ряд физиологических показателей организма, идущих от собственного тела при помощи компьютерного оборудования, которое позволяет непосредственно наблюдать за собственными физиологическими показателями и сознательно (то есть, произвольно) влиять на них. Этот метод научно обоснован и базируется на многочисленных экспериментах и обширной клинической практике. Это весьма эффективный способ для коррекции уровня напряжения, достижения действительного расслабления и помощи в достижении личных целей.

Альфа-тренинги проводились у спортсменов в сборной команде Российской Федерации по стрельбе из лука методом записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Измерения мощности ритмов головного мозга проводили в начале и конце тренировочных мероприятий (ТМ) (28.06-2.07.16.). Анализировали мощность и соотношение альфа-, бета-, тета-ритмов.

У лучников в начале ТМ доминирующим ритмом ЭЭГ являются тета-волны (51%), бета-ритм (47 %), альфа-ритм (2%). Приоритетное влияние тета-волн у спортсменов обычно указывает на состояние утомления, психического напряжения, состояния тревожности, синдром дефицита внимания, аффективные заболевания.

В конце ТМ занятия с БОС у лучников привели к снижению на 8% влияния тета-ритма и повышению активности альфа-волн на 14%. Таким образом, перераспределения доминирующих волн в сторону увеличения активности альфа-ритма позволило уменьшить стрессовые состояния и чувство тревоги. Альфа-волны генерируются интеллектом, когда человек мечтает, фантазирует, когда активизируется визуализация. Эти волны также ассоциируются с расслабленным состоянием, с восприятием. Преобладание альфа активности наблюдается в состоянии оптимального функционирования организма спортсмена. Ослабление мощности альфа-ритма и повышение тета-волн на ЭЭГ отражает неуравновешенное беспокойное состояние.

После проведения сеансов с БОС возросла успешность выступления спортсменов на всероссийских соревнованиях (прирост рейтинговых баллов на 10%), что можно связать с увеличением мощности альфа-ритма.

Проведение сеансов с БОС способствовало повышению альфа активности и снижению тета-волн у спортсменов, альфа-волны становятся преобладающим потенциалом головного мозга, что свидетельствует о повышении психологической готовности спортсменов перед соревнованиями.

ВАЛИДИЗАЦИЯ ТЕСТОВОЙ НАГРУЗКИ В МЕТОДИКЕ «БЕГ НА ТРЕТБАНЕ» ПО УРОВНЮ ГЛЮКОЗЫ И ЛАКТАТА В КРОВИ КРЫС

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

ФГУП «Научный Центр «Сигнал», г. Москва

katerina-afonkina@rambler.ru

Исследование безопасности химических веществ сопряжено с необходимостью изучения их влияния на работоспособность человека. В этой связи являются актуальными разработки моделей физической работоспособности человека на животных и методов определения работоспособности животных в эксперименте. В зависимости от энергетического обеспечения физические нагрузки делят на аэробные и анаэробные. При аэробных нагрузках энергия для сокращения мышц образуется в результате окисления глюкозы и липидов с участием кислорода, при анаэробных – в процессе гликолиза с образованием лактата. Уровень глюкозы и лактата в крови позволяет сделать заключение об энергетике процессов физической нагрузки. Нагрузки, характеризующиеся возрастанием уровня лактата в крови до уровня <4 ммоль/л относятся к аэробным. Нагрузки, при которых уровень лактата в крови >4 ммоль/л являются анаэробными. При концентрации лактата ~ 4 ммоль/л у человека и животных наблюдается максимально устойчивый уровень лактата в крови (МУСЛ), при котором скорости образования и утилизации этого метаболита уравновешены (Manchado-Gobatto F.V. et al, 2010). В связи с тем, что беговая дорожка позволяет задавать различные виды нагрузок, варьируя скоростью движения и углом наклона ленты, каждый режим бега животных должен быть валидизирован.

Целью работы была валидизация тестовой нагрузки в методике «Бег на третбане», по динамике уровня глюкозы и лактата в крови животных.

Методику «Бег на третбане» выполняли с использованием третбана Exer 3/6 Open Treadmill для крыс. Эксперимент проводили на 18-ти белых беспородных крысах-

самцах массой 210-250 г, которых в течение 3-х дней перед экспериментом обучали бегу на третбане (бег со скоростью 12 м/мин, 10 мин). В ходе эксперимента животные выполняли тестовую нагрузку методики «Бег на третбане» в виде бега до отказа с начальной скоростью движения дорожки 12 м/мин в течение 3 минут, после чего включали ускорение 0,6 м/мин. Угол подъема дорожки в эксперименте составлял 15°. Изначально электроды стимулирующей площадки были включены. При появлении у животных признаков утомления (бег больше 5 секунд внизу дорожки, неравномерный бег, или 10 падений на электроды при неспособности возобновить бег) подачу тока отключали. Эксперимент продолжали до отказа животного от бега – посадки на выключенные электроды. При этом измеряли длительность бега от начала теста до появления признаков утомления и до отказа от бега. С целью валидации утомления, животных после регистрации отказа от бега подвергали принудительному 12 минутному бегу с постоянной скоростью 27 м/мин, подачу тока на стимулирующую площадку снова включали.

Животных делили на 4 группы. У всех животных перед началом бега из хвостовой вены отбирали 10 мкл крови для анализа базального уровня глюкозы и лактата – точка T0. У одной группы крыс повторный забор крови проводили через 3 минуты нагрузки (T1); у второй группы крыс – при появлении признаков утомления (T2); у третьей группы – сразу после посадки животного на выключенные электроды (T3); у четвертой группы – по окончании принудительного бега (T4). После забора крови животных на беговую дорожку не возвращали. Эксперимент повторяли 4 раза через 2 суток для восстановления животных. Забор крови в точках T1, T2, T3 и T4 чередовали по методу латинского квадрата, в точке T0 выполняли у всех животных при каждом повторе эксперимента. Уровень глюкозы и лактата в крови определяли электрохимическим методом. Сравнение средних значений проводили по U-критерию Манна-Уитни с корректировкой по методу FDR-контроля.

Длительность бега до появления признаков утомления составила $18,0 \pm 0,8$ мин и не отличалась от длительности бега до отказа – $18,6 \pm 0,9$ мин. В точке T1 наблюдалось повышение уровня глюкозы и лактата в крови крыс, по сравнению с базальными значениями показателей (см.рис.), что свидетельствует об активации метаболизма глюкозы и включении механизмов её анаэробного окисления. Уровень лактата в точке T1 не достигал МУСЛ, что характерно для аэробных нагрузок.

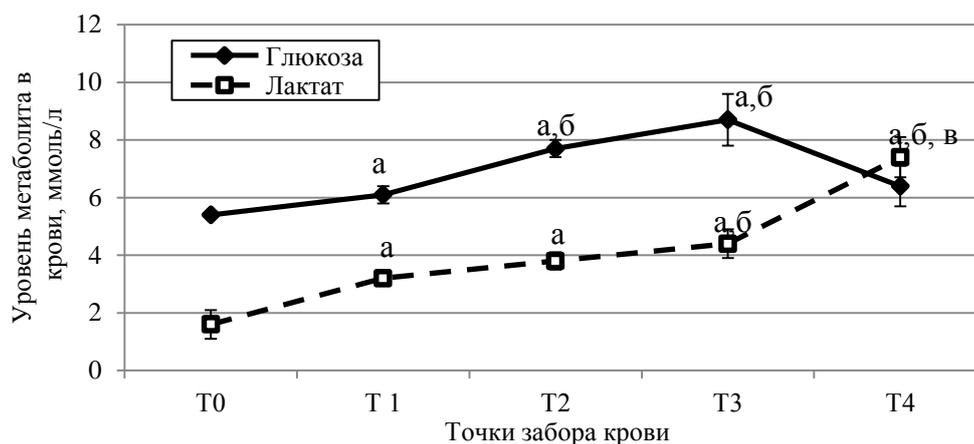


Рисунок. Динамика уровня глюкозы и лактата в крови крыс, выполняющих тестовую нагрузку в методике «Бег на третбане».

Примечание. Отличие статистически значимо: а – от точки T0; б – от точки T1; в – от точки T3.

Показатели уровня глюкозы в крови крыс в точке T2 были больше, чем в точках T0 и T1. Уровень лактата в точке T2 достиг МУСЛ и был больше, чем в точке T0, но не отличался от значения в точке T1. Уровни глюкозы и лактата в точке T3 превышали значения показателей в точках T0 и T1, но не в точке T2. Таким образом, момент появления признаков утомления и отказа от бега в тестовой нагрузке методики «Бег на третбане» соответствовал достижению уровня лактата в крови значений МУСЛ и сопровождался выходом уровня глюкозы в крови на плато.

По окончании принудительного бега (T4) уровень глюкозы статистически значимо не отличался от значений показателя в точках T0, T1, T2 и T3, а значения уровня лактата в точке T4 было выше, чем в указанных точках. Такое увеличение содержания лактата в крови указывает на анаэробный характер принудительного бега и вместе со снижением уровня глюкозы в крови свидетельствует о наступлении утомления. Принудительный бег животных был не равномерным, с частым падением и продолжительным пребыванием на электродах. По окончании бега у животных наблюдалась саливация и низкая двигательная активность, распластывание по дну клетки, что можно рассматривать как дополнительный поведенческий критерий утомления.

На основании вышеизложенного можно заключить, что точка T3, соответствующая отказу животного от бега является переходом из аэробной зоны выполнения предъявляемой нагрузки в анаэробную зону. Принудительное продолжение бега после отказа животного является анаэробной нагрузкой и приводит к утомлению животного, подтверждающегося достоверным увеличением уровня лактата в крови по сравнению со всеми контрольными значениями (T0 – T3).

БАРОКАМЕРНЫЕ ТРЕНИРОВКИ КАК ПЕРСПЕКТИВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В
СИСТЕМЕ ПОДГОТОВКИ СПОРТСМЕНОВ К СОРЕВНОВАНИЯМ

О.В. Ветряков¹, И.В. Фатеев², И.А. Федотов², А.М. Голубцов³, А.А. Шубина²

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

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

3 – Филиал № 10 ФГКУ «442 Военный клинический госпиталь» МО РФ

o.v.vetryakov@mail.ru

Одним из основных направлений в физиологии спорта является выявление различных способов коррекции работоспособности. Эта проблема становится наиболее актуальной, так как без использования средств повышения работоспособности невозможно достичь высоких спортивных результатов. С каждым годом происходит прогрессирующее увеличение объема и интенсивности тренировочных нагрузок, дальнейший рост которых лимитируется физиологическими возможностями организма спортсмена. Необходим поиск высокоэффективных средств и методов совершенствования подготовки спортсменов к напряженной мышечной деятельности на пределе индивидуальных возможностей, позволяющей существенно расширить диапазон адаптационных перестроек организма.

Показано, что использование гипоксических тренировок повышает физическую работоспособность и адаптационные возможности организма при воздействии неблагоприятных факторов. При этом практически отсутствуют данные по изменению показателей работоспособности человека при выполнении предельных нагрузок.

Цель исследования - оценка влияния барокамерной тренировки на показатели работоспособности спортсменов-добровольцев при выполнении максимальной физической нагрузки.

В исследовании приняли участие 16 спортсменов-мужчин (квалификация 1 разряд - кмс), в возрасте от 23 до 28 лет, ведущих здоровый образ жизни и имеющих сходные показатели физической работоспособности на этапе отбора. Все добровольцы были предварительно осмотрены врачами-специалистами с целью выявления возможных противопоказаний для участия в барокамерном подъеме и разделены на 2 группы: контрольная – выполнение ложных барокамерных подъемов, опытная – выполнение барокамерных подъемов. Добровольцев-испытуемых в барокамере

подвергали воздействию гипоксии и пониженного давления, соответствующих высотам от 1500 до 3500 м по схеме в течение 15 суток. Подъем в барокамере производили со скоростью 7-10 м/с. Продолжительность пребывания на высоте составляла 30 минут. Спуск осуществлялся со скоростью 5-7 м/с. Первый подъем в барокамере выполнялся до высоты 1500 м. Высоту каждого последующего подъема увеличивали на 500 м в последние 10 минут гипобарического воздействия. Подъем на максимальную высоту производили на пятые сутки тренировки. Оценку работоспособности при максимальной по интенсивности физической нагрузке проводили в ходе выполнения кардиореспираторного тестирования на беговой дорожке (ступенчатая нагрузка) на этапе скрининга, после 10-го и 15-го сеанса гипоксических тренировок. Анализировали прямые и косвенные показатели, характеризующие физическую работоспособность человека.

При оценке показателей работоспособности у добровольцев, участвовавших в барокамерных подъемах, отмечали увеличение времени выполнения нагрузки и преодоленного расстояния во время бега в сравнении с фоновыми значениями ($p < 0,05$), прирост удельной выполненной работы в отношении исходных данных составил 6,1% на 10-е сутки гипоксической тренировки 13,4% на 15-е сутки исследования ($p < 0,05$). Эти изменения сопровождались увеличением времени достижения порога анаэробного обмена (ПАНО), частоты сердечных сокращений при ПАНО, концентрации лактата в крови через 3 минуты после окончания нагрузки. Указанные изменения обусловлены активацией адаптационных механизмов организма в ответ на воздействие гипоксического фактора. У спортсменов группы контроля, которых не подвергали гипоксическому воздействию, данные показатели значительно не изменялись.

Максимальный эффект гипоксических тренировок регистрировали после проведения 15-ти тренировочных сеансов. Кроме этого, выполнение гипоксических тренировок в течение 15 дней приводило к повышению содержания гемоглобина через 45 суток после тренировок, что способствовало повышению кислородотранспортной функции крови. Формирование данного эффекта гипоксических тренировок через 45 суток после их предъявления могло оказывать благоприятное действие на физическую работоспособность и переносимость организмом гипоксии в отсроченный период наблюдения.

Полученные результаты могут учитываться при разработке комплекса мер по повышению работоспособности спортсменов, в частности, при планировании их деятельности в условиях предстоящих максимальных физических нагрузок.

ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В ПРОЦЕССЕ
ТРЕНИРОВОЧНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО СОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ
СПОРТИВНОГО МАСТЕРСТВА И ТРЕНИРОВКАХ НА ВЫНОСЛИВОСТЬ

Н.А. Егоров

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

gpech@fmbamail.ru

В спортивной медицине существенное значение придается оценке физической работоспособности как одному из основных критериев класса спортсменов. Бесконтрольное повышение объема и интенсивности нагрузок, как правило, не ведет к достижению более высоких результатов, а приводит к развитию утомления и перетренированности спортсменов. Эффективность работоспособности спортсмена, смещение акцента в тренировке на оперативное подведение к каждому соревнованию является одним из основных факторов успеха соревновательной деятельности.

Для выявления влияния тренировочного процесса на аэробную составляющую физической работоспособности проводилось исследование основных показателей переносимости аэробной нагрузки у спортсменов, занимающихся на учебно-тренировочных сборах (УТС) тренировками по совершенствованию спортивного мастерства – 1 группа (10 человек) и тренировками на выносливость – 2 группа (10 человек). Учебно-тренировочные сборы в обеих группах продолжались 21 день. Исследование проводилось с использованием беговой дорожки «Intertrack-750» (Schiller AG, Швейцария) и эргоспирометрической системы «CS-200 Cardiovit AT-104» (Schiller AG, Швейцария).

В группе совершенствования спортивного мастерства при повторных тестированиях отмечен статистически значимый рост времени выполнения нагрузки: в начале УТС – 5,6%, на 7-е сутки – 7,6%, на 14-е сутки – 9,0% и в конце УТС – 10,4%. Во 2 группе динамика времени выполнения нагрузки составляет: в начале – УТС 1,3%, на 7-е сутки – 2,6%; на 14-е сутки отмечается снижение на 3,8% и в конце УТС – 1,9%. В 1 группе рост максимальной достигнутой мощности составляет: в начале УТС – 2,8%, при этом статистически значимый рост отмечен: на 7-е сутки – 5,7%, на 14-е сутки и в конце УТС – 6,4%. Во 2 группе динамика изменения максимальной достигнутой мощности в среднем по группе составляет: в начале УТС рост – 1,3%, на 7-е сутки рост – 3,3%, на 14-е сутки снижение – 2,6% и в конце УТС снижение – 1,3%. В 1 группе выполненная работа в среднем составляет

статистически значимый рост: на начало УТС – 6,8%, на 7-е сутки – 9,5%, на 14-е сутки рост – 9,1% и в конце УТС – 12,1%. Во 2 группе выявлена следующая тенденция динамики изменения выполненной работы: на начало УТС – рост 1,7%, на 7-е сутки рост – 3,4%, на 14-е сутки снижение – 4,5% и в конце УТС снижение – 3,0%.

Объем потребленного кислорода (VO_2), мл/кг, в 1 группе меняется следующим образом: в начале УТС отмечен рост на 7,3%, в последующем статистически значимый рост составил: на 7-е сутки –18,0%, на 14-е сутки – 18,1% и в конце УТС – 16,3%. Во 2 группе изменение показателя объем потребленного кислорода составляет: на начало УТС снижение – на 1,9%, на 7-е сутки рост – 8,1%, на 14-е сутки снижение – 1,6% и в конце УТС снижение – 2,4%. В обеих группах наблюдения время достижения порога анаэробного обмена (ПАНО) имеет тенденцию к росту. В 1 группе время достижения ПАНО статистически значимо растёт следующим образом: на начало УТС – 19,8%, на 7-е сутки – 21,8%, на 14-е сутки – 17,8% и в конце УТС – 16,8%. Во 2 группе рост показателя время достижения ПАНО составляет: на начало УТС – 2,0%, на 7-е сутки – 11,8%, на 14-е сутки – 8,8% и в конце УТС – 20,6%. Показатель потребление кислорода при ПАНО в 1 группе статистически значимо растёт следующим образом: на начало УТС – 28,9%, на 7-е сутки – 35,9%, на 14-е сутки и в конце УТС – 30,2%. Во 2 группе рост показателя потребление кислорода при ПАНО составляет: в начале УТС – 1,9%, в том числе статистически значимое его повышение: на 7-е сутки – 14,6%, на 14-е сутки – 19,6% и в конце УТС – 19,0%.

Статистически значимо выше концентрация молочной кислоты на 3-ей минуте после нагрузки в опытной 1 группе в конце УТС, критерий Стьюдента ($p=0,0373$), критерий Манн-Уитни ($p=0,0354$), по сравнению со 2 группой. Учитывая, что в начале УТС концентрация молочной кислоты на 3-ей минуте после нагрузки в 1 группе ниже по сравнению со 2 группой, данный факт свидетельствует о благоприятном влиянии тренировок, направленных на совершенствование спортивного мастерства на аэробную составляющую физической работоспособности, (выше концентрация молочной кислоты на 3-ей минуте после нагрузки в 1 группе на 31,3% по сравнению со 2 группой). Молочная кислота образуется в процессе анаэробного гликолиза (распад глюкозы на АТФ и молочную кислоту), которая утилизируется печенью в процессе гликонеогенеза и миокардом, как источник энергии. Рост концентрации молочной кислоты после нагрузки в тесте

(бег на тредбане до отказа) свидетельствует о лучшей переносимости интенсивных нагрузок в циклических видах спорта за счёт спортивной тренированности. Следовательно, тренировочные мероприятия по совершенствованию спортивного мастерства эффективнее для повышения аэробной составляющей физической работоспособности по сравнению с тренировками на выносливость.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ
НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ СПОРТСМЕНОВ-БИАТЛОНИСТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
АЛЬФА-ТРЕНИНГА

А.Д. Киселёв, Д.В. Новосельский

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

Artem.kiselev.1988@bk.ru

Спортивные результаты в любом виде спорта зависят от эффективно построенной системы тренировочного процесса, основанной на современных достижениях науки и практики. Важными характеристиками для оценки тренировочного эффекта являются показатели физиологического и психологического состояния организма спортсмена, с учетом его индивидуальных особенностей. Представленные материалы по оценке центрального звена регуляции функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) в результате проведения диагностики здоровья спортсменов-биатлонистов с применением метода альфа-тренинга с аудиовизуальной стимуляцией по биообратной связи могут быть использованы при планировании, организации и контроле тренировочной и соревновательной деятельности квалифицированных биатлонистов.

Цель исследования: оценить функциональное состояние центральной нервной системы спортсменов-биатлонистов при проведении альфа-тренинга.

Оценка функциональных показателей ЦНС проводилась на аппаратно-программном комплексе психофизиологической оценки и коррекции состояния спортсмена (АПК ПОКСС) с использованием анализатор-монитора биопотенциалов головного мозга «Нейровизор-БММ». Специальные программные средства коррекции и саморегуляции представляют собой набор специализированных компьютеризованных методов, интегрированных в рамках единой программной оболочки с развитым интерфейсом регистрации и управления учетными данными пользователей, регистрации физиологических показателей и задания параметров проведения процедур саморегуляции с использованием биологической обратной связи. Энцефалограмма (ЭЭГ) регистрировалась монополярно в двух отведениях P₃, P₄ по международной

системе 10-20, индифферентные электроды располагались на мочках ушей, земляной на вертексе.

Уроки альфа-тренинга проводились в период тренировочной деятельности у 20 мужчин биатлонистов сборной команды СПб и НГУ им. П.Ф. Лесгафта в виде 15 сеансов БОС с аудиовизуальным стимулированием.

Было сформировано две группы наблюдения: опытная (проведение альфа-тренинга с регистрацией ЭЭГ) и группа сравнения (диагностика ЭЭГ).

При анализе полученных результатов исследования в опытной группе по сравнению с группой сравнения установлено статистически значимое увеличение:

1) мощности альфа-ритма левого и правого полушарий головного мозга в первую минуту измерения на 13, 14 уроках альфа – тренинга критерий Манн-Уитни ($p=0,0238$) и ($p=0,0315$) соответственно;

2) показателя времени выполнения нагрузки в течение теста бег на дорожке до отказа на 15 сутки проведения альфа-тренинга, критерий Стьюдента ($p=0,0218$), критерий Вилкоксона ($p=0,0084$);

3) объёма вентиляции при ПАНО ($VE(ПАНО)$) анаэробного режима (л/мин) на 15 сутки проведения уроков альфа-тренинга, критерий Манн-Уитни ($p=0,0385$);

4) потребления кислорода при ПАНО ($VO_2(ПАНО)$), мл/(кг*мин) на 8 и 15 сутки проведения альфа-тренинга, критерий Манн-Уитни ($p=0,0499$) (8 сутки), критерий Стьюдента ($p=0,0154$), критерий Манн-Уитни ($p=0,499$) (15 сутки).

В 2016 году во время учебно-тренировочного сбора проводилось экспериментальное исследование спортсменов с применением аппаратно-программного комплекса «АПК ПОКСС» и устройства психофизиологического тестирования «Психофизиолог».

Во время диагностики А-ритма спортсменам был проведен комплекс психофизиологических тестов: сложная зрительно-моторная реакция, реакция на движущийся объект.

Анализ полученных данных показал увеличение правильных реакций ответа (СЗМР) сложной зрительно-моторной реакции на 2,0 %; точности реакции на движущийся объект (РДО) на 7,0%; снижение уровня опережения РДО на 2,6% и уровня запоздания РДО на 5,1%.

Мощность А-ритма левого и правого полушарий головного мозга в конце учебно-тренировочного сбора по сравнению с началом увеличилась в среднем на 4,3% по группе.

Таким образом, наши исследования подтвердили, что метод альфа-тренинга с аудиовизуальной стимуляцией спортсмена является эффективным средством аутогенной тренировки, направленным на управление психоэмоциональным состоянием спортсмена. Ценность метода заключается в возможности визуализировать ход процессов, происходящих в ЦНС спортсмена непосредственно в ходе выполнения упражнения, проследить динамику показателей и точно оценить эффективность спортивной подготовки. Альфа-тренинг, состоящий из курса 15 уроков БОС, повышает мощность альфа-ритма и снижает мощность тета-ритма, позволяя спортсмену перейти в состояние умственной, глубокой релаксации, медитации или умиротворенного сознания, что помогает ему выдерживать высокие психологические нагрузки в ходе тренировочного процесса и соревнований, а также способствует формированию умения привести себя к моменту старта в оптимальное «боевое» состояние. Метод альфа-тренинга оказал благоприятное воздействие на физическую работоспособность спортсменов – биатлонистов: увеличил время выполнения нагрузки (t) в течение теста бег на тредбане до отказа; повысил потребление кислорода (VO_2) и объём вентиляции лёгких (VE) при ПАНО.

УРОВЕНЬ pH И ЛАКТАТА ПРИ СУБМАКСИМАЛЬНЫХ НАГРУЗКАХ У СПОРТСМЕНОВ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ КВАЛИФИКАЦИИ

М.В. Крылова, М.С. Кочура

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

Margaritochka-88@mail.ru

Максимальная физическая нагрузка большой длительности приводит к увеличению продуцирования в мышечных клетках молочной кислоты, диффундирующей затем в кровь и вызывающей изменения кислотно-основного состояния в крови. Определение кислотно-основного состояния (КОС) и молочной кислоты (лактата) крови позволяет решать следующие задачи комплексного обследования: контроль за функциональным состоянием спортсмена, которое отражает эффективность и рациональность выполняемой индивидуальной тренировочной программы, наблюдение за адаптационными изменениями основных энергетических систем и функциональной перестройкой организма в процессе тренировки.

В здоровом организме pH колеблется в узких пределах – 7,35-7,45 за счет постоянного образования в процессе обмена веществ щелочных и кислотно-реагирующих соединений. Регуляторными системами, обеспечивающими это

постоянство, являются буферные системы: бикарбонатная, гемоглобиновая, фосфатная, а также белки сыворотки крови.

Регулярные тренировки способствуют повышению буферных резервов организма, что является необходимым условием для поддержания рН при закислении. При недостаточном развитии щелочной ёмкости крови, механизмов почечной и лёгочной компенсации может происходить прекращение работы, связанное, прежде всего, со снижением интенсивности энергообразующих процессов.

Для оценки буферных резервов при максимальной физической нагрузке обследовано 90 практически здоровых спортсменов – мужчин в возрасте от 18 до 35 лет. Спортсмены были разделены на две группы, среднее время выполнения нагрузки в первой группе составило 17,0 минут и диапазон распределения от 14,9 до 21,1 (высокой спортивной квалификации), во второй – 13,0 минут с диапазоном распределения от 8,9 до 14,8 (низкой спортивной квалификации). Исследование проводили на программируемом тредбане со ступенчато возрастающей нагрузкой, начиная со скорости 5 км/час, с повышением каждые две минуты на 1,5 км/час. Время выполнения нагрузки – до отказа. Материалом исследования служила капиллярная кровь, полученная с согласия обследованных на сбор биологического материала, в которой определяли рН, парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$), стандартный бикарбонат (SB), дефицит или избыток буферных оснований (BE), концентрацию лактата. Показатели КОС определяли на анализаторе ABL80 FLEX, лактат крови определяли с помощью анализатора SUPER GL Compact. Пробы отбирали в капилляры 20 мкл и 200 мкл, до нагрузки, на 3 и 30 минутах восстановления.

Выявлено, что показатели крови до физической нагрузки соответствуют физиологической норме. Фоновые показатели рН крови в первой группе, в среднем составили 7,40. После субмаксимальной физической нагрузки на 3 минуте отмечено снижение рН крови на 2%, средняя величина составила 7,27. Восстановление произошло к 30 минуте, где величина рН составила 7,43, что свидетельствует о высоких буферных способностях организма здорового спортсмена, занимающегося боевыми искусствами. Данный показатель оказался высокочувствительным к высокой физической нагрузке. Концентрация лактата перед началом исследования у лиц группы, обладающих высокой тренированностью (в среднем бегущих 17,0 минут), была на 11,7% выше, чем у лиц менее тренированной группы. На 3 минуте после работы при субмаксимальной нагрузке у спортсменов второй группы рост содержания лактата в крови достигал уровня 3,69 – 14,3 ммоль/л, в то время как у спортсменов

первой группы рост показателя был выше (5,6 – 17,5 ммоль/л). На 30 минуте восстановления малотренированные спортсмены восстановились на 16%, в то время как тренированные спортсмены восстановились на 19%, что явилось статистически значимым различием (по коэффициенту Манн-Уитни $p=0,013$). Значительные концентрации молочной кислоты в крови после выполнения максимальной работы свидетельствуют о более высоком уровне тренированности при хорошем спортивном результате или о большей метаболической ёмкости гликолиза, большей устойчивости его к смещению рН в кислую сторону.

Таким образом, изменение концентрации молочной кислоты в крови после выполнения физической нагрузки связано с состоянием тренированности спортсмена. В ранний период восстановления наблюдается интенсивный процесс окисления лактата и быстрое возвращение к норме показателей буферной системы крови.

Результаты позволяют своевременно диагностировать нарушения КОС в организме, что облегчает дальнейшую коррекцию подобных сдвигов. Кроме того, полученные данные могут быть использованы для построения тренировочного процесса с целью развития буферных резервов крови.

БИОАКУСТИЧЕСКАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Д.В. Новосельский, А.Д. Киселев

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

Dimon.1987@bk.ru

Во многих видах спорта кроме высоких физических и психоэмоциональных нагрузок спортсмены подвергаются воздействию специфических «профессиональных» факторов, связанных со спортивной специализацией. У лыжников, биатлонистов, конькобежцев, фигуристов – это воздействие низких температур и дыхание холодным воздухом. Проведенные ранее исследования показали, что органами «мишенями» у этой группы спортсменов являются верхние дыхательные пути и легкие. Это, по всей вероятности, связано с тем, что они значительную часть тренировочного времени проводят на открытом воздухе в зимнее время или на льду и подвергаются воздействию охлаждающего фактора, а это в свою очередь приводит к развитию хронических, вялотекущих заболеваний верхних дыхательных путей с осложнениями в виде обструктивных процессов. У спортсменов единоборцев (спортивная борьба) кроме «рваного» ритма и задержки дыхания в процессе выполнения профессиональных действий, присутствует фактор, связанный с борцовским ковром, («специфичный микроклимат» (пыль, пары средств для обработки ковра, пот и др.)), что также

вызывает ответные реакции организма со стороны верхних дыхательных путей. Проведение лечебно-профилактических мероприятий, направленных на оздоровление системы органов дыхания у этих групп спортсменов, является одним из условий достижения и сохранения высокого уровня физической работоспособности.

В качестве методики, которая позволяет за счет воздействия на нервно-мышечный аппарат верхних дыхательных путей снижать явления скрытого бронхоспазма, можно использовать процедуру воздействия на органы дыхания инфразвуковыми волнами небольшой мощности. Для этой цели используется генератор инфразвуковых колебаний в виде аппаратно-программного комплекса биоакустической стимуляции дыхательной системы высокоинтенсивными звуками низкой частоты «АПК БСДС НЧ».

Проведенные сеансы биоакустической стимуляции (БАС) органов дыхания, кроме положительной субъективной оценки спортсменами, продемонстрировали также и положительную динамику регистрируемых физиологических показателей. Изменения показателей жизненной емкости легких (ЖЕЛ) при проведении сеансов БАС характеризуются их приростом в пределах от 1,6% до 8,7%, при этом разница между минимальным и максимальным значением менее выражена на третьем сеансе БАС. Это может свидетельствовать о том, что функциональное состояние функции внешнего дыхания нормализуется и стабилизируется. Наибольший интерес для оценки степени обструктивных процессов представляют показатели функции внешнего дыхания, характеризующие проходимость дыхательных путей. Пиковая объемная скорость (ПОС л/с, максимальный поток, достигаемый в процессе выдоха первых 20% форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) выдоха) в среднем по группе наблюдения возрастает с 8,34 л/с до 9,53 л/с в течение курса БАС. Мгновенная максимальная объемная скорость (МОС 25, МОС 50, МОС 75 указывается та часть ФЖЕЛ, которая уже была выдохнута к моменту измерения МОС) в среднем по группе возрастает с 7,18 до 8,48 л/с. Показатели мощности вдоха и выдоха ($P_{o\text{ вд}}$, $P_{o\text{ выд}}$) также имели тенденцию к возрастанию с 2,41 до 2,86 л. Отмечалось, что эффект, как правило, регистрируется после первого сеанса БАС, а в дальнейшем происходит «выравнивание» ответной реакции, хотя положительная динамика сохраняется.

В 2016 году макет «АПК БСДС» был модернизирован. Новая модель изготовлена в виде переносного портативного малогабаритного волновода с концентратором акустической мощности, активным сабвуфером и запрограммированным контроллером для генерации стимулирующего сигнала в

заданном диапазоне частот. После модернизации проведение процедур биоакустической стимуляции дыхательной системы у спортсменов стало возможным как в стационарных (кабинетных), так и в командировочных (выездных) условиях. Модернизированная модель, с более простыми составляющими и улучшенным (упрощенным) интерфейсом, позволяет в более короткий интервал времени проводить процедуру стимуляции.

В целом, можно отметить положительный эффект использования методики «БАС» у спортсменов из группы риска, выражающийся в улучшении показателей функции внешнего дыхания, и в дальнейшем его можно рекомендовать как для спортсменов скоростно-силовых и циклических видов спорта, так и в практической медицине для диагностики и лечения обструктивных заболеваний легких.

ОЦЕНКА ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ ТРЕНИРОВОЧНОЙ И СОРЕВНОВАТЕЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФЕХТОВАЛЬЩИЦ НА ШПАГАХ ПО ДАННЫМ ПУЛЬСОМЕТРИИ

Н.Ю. Петров, Е.Г. Трапезникова

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

gpech@fmbamail.ru

Фехтование – вид спорта, в котором необходимо развитие как анаэробных, так и аэробных механизмов энергообеспечения мышечной деятельности. Стремительные передвижения, взрывные атаки, уходы от уколов противника, требующие значительной скорости и силы, обеспечиваются за счет быстро истощающихся анаэробных алактатных механизмов (креатинфосфат, аденозинтрифосфат – АТФ). Восстановление АТФ и креатинфосфата происходит за счет аэробного механизма (окислительное фосфорилирование) и анаэробного лактатного механизма (гликолиз), менее эффективного и протекающего с образованием побочных продуктов в виде лактатов, нарушающих гомеостаз.

Преобладание аэробной энергопродукции предпочтительно между атаками, во время остановок боя после засчитанных уколов, а также в периоды отдыха между раундами (бой в фехтовании на шпагах длится до 15 уколов: 3 раунда по 3 минуты с перерывами длительностью 1 минута между раундами, с выделением дополнительной минуты в случае ничьей). Если аэробных возможностей спортсмена недостаточно для быстрого восстановления в промежутках между активными действиями, то к концу боя может развиваться утомление, характеризующееся снижением концентрации и скорости

движения, а также повышением времени реакции. Кроме того, утомление опасно большей вероятностью получения травм.

В исследовании, проведенном во время тренировочных циклов и соревнований, в период с декабря 2015 г. по февраль 2016 г., приняли участие 8 шпажисток уровня МС - МСМК. Возраст испытуемых 20-36 лет, спортивный стаж – 7-23 лет.

Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводилось с помощью нагрудных кардиопередатчиков «Polar». Индивидуальные зоны энергообеспечения рассчитывались по показателям максимальной ЧСС ($ЧСС_{max}$) фехтовальщиц, в программе командной системы «Polar Team2». Для определения $ЧСС_{max}$ каждой спортсменки оценивалась максимально достигнутая ЧСС на тренировках и соревнованиях, а также рассчитывалось значение по формуле 220-возраст, выбиралась большая величина.

В результате записи ЧСС во время тренировочных мероприятий, направленных на имитацию соревнований, выявлено, что средний пульс фехтовальщиц во время боёв составлял $159,1 \pm 1,8$ уд/мин, максимальный – $173,4 \pm 1,5$ уд/мин. Распределение времени по зонам энергообеспечения было следующим: $17,1 \pm 3,4\%$ – анаэробная, $47,3 \pm 3,3\%$ – смешанная и $35,5 \pm 3,7\%$ – аэробная зона.

В условиях реальных соревнований большая часть времени боя приходила уже в анаэробной зоне энергообеспечения – $51,3 \pm 4,1\%$ (в 3 раза выше, чем на тренировке). Время, проведенное в смешанной и аэробной зонах, составило $35,7 \pm 3,0\%$ и $13,0 \pm 1,8\%$ соответственно. При этом средний пульс фехтовальщиц во время боя увеличился до $173,3 \pm 1,4$ уд/мин, а максимальный – до $185,7 \pm 1,1$ уд/мин.

Такое выраженное смещение в анаэробную зону может быть связано с тем, что у исследуемых фехтовальщиц в условиях повышенной интенсивности соревновательной деятельности, уровня развития аэробной выносливости становится недостаточно для обеспечения работы в смешанной зоне энергообеспечения. Это подтверждается корреляционным анализом, при сравнении описанных данных с показателями, полученными во время тренировки, направленной на общую физическую подготовку (бег на 5,2 км). Выявлена статистически значимая связь между пульсовой стоимостью бега и временем боя на соревнованиях в анаэробной ($r = 0,73$, $p < 0,05$) и смешанной зоне ($r = -0,76$, $p < 0,05$), а также средней ЧСС во время боя ($r = 0,91$, $p < 0,01$). Также следует отметить, что уровень аэробной выносливости спортсменок оказался довольно низок. Средняя ЧСС при беге со скоростью 11,5 км/ч

составила $176,4 \pm 1,4$ уд/мин, пульсовая стоимость бега (средняя ЧСС/скорость бега) – $15,4 \pm 0,3$ уд/мин.

Таким образом, по данным записи ЧСС показано выраженное различие структуры распределения по зонам энергообеспечения тренировочной и соревновательной деятельности, что указывает на недостаток специальной выносливости в условиях соревнований у большинства обследуемых фехтовальщиц, который может быть обусловлен низким уровнем общей и аэробной выносливости спортсменок. По результатам исследования даны рекомендации по оптимизации тренировочной нагрузки во время общей физической подготовки. Для наиболее эффективного и безопасного развития кардиореспираторной системы большая часть времени тренировки, направленной на увеличение аэробной выносливости, должна проходить в зоне 70-80% от максимальной ЧСС.

ПЕРСПЕКТИВА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАБИЛОМЕТРИИ В СПОРТЕ

Е.Г. Трапезникова

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

gpech@fmbamail.ru

Актуальной проблемой современного спорта высших достижений является выбор информативных критериев для оперативного и этапного контроля функционального состояния спортсменов. Стабилометрическое исследование является высокочувствительным методом, позволяющим за короткий период определить состояние целого ряда систем организма спортсменов (ЦНС, зрительный, вестибулярный, нервно-мышечный и др. аппараты). Различные преморбидные и патологические состояния, обусловленные интенсивными физическими нагрузками, могут проявляться в виде расстройств системы координации в процессе удержании равновесия. Использование метода стабилорафии для изучения биомеханических параметров функции равновесия тела спортсменов является универсальным диагностическим приемом, позволяющим выявить на ранних стадиях различные патофизиологические процессы, а так же психоэмоциональные дисфункциональные состояния.

Цель настоящей работы – оценка стабилметрических показателей в разные периоды подготовки спортсменов на примере сборной команды Российской Федерации по прыжкам на батуте. Для оценки функционального состояния спортсменов использовали компьютерный стабиланализатор «Стабилан – 01-2» (ЗАО ОКБ «Ритм», Россия), в исследовании приняло участие 10 гимнастов высшей спортивной

квалификации. Показатели регистрировали в рамках тренировочных мероприятий, во время базового, а так же предсоревновательного этапов, в период интенсивной подготовки к соревновательной деятельности.

Для оценки стабилметрических показателей спортсменами были выполнены 3 функциональные пробы: с открытыми и закрытыми глазами, проба «Мишень».

Для оценки функции равновесия были отобраны 5 наиболее информативных, по литературным данным, показателей стабилметрии: средняя скорость перемещения центра давления, длина кривой статокинезограммы, площадь статокинезограммы, средний разброс, а также расчетный показатель – качество функции равновесия (КФР).

Статистическую обработку материала проводили с помощью компьютерной программы Prizm 5.

В ходе исследования было выявлено, что в период интенсивной подготовки к предстоящим соревнованиям у спортсменов статистически значимо возрастал показатель КФР ($p < 0,01$), в пробе с открытыми глазами на 4,2%, в пробе с закрытыми глазами на 8,7%, в отличие от данных, полученных в базовый период подготовки. Улучшение данного стабилметрического параметра у спортсменов указывает на повышение вестибулярной (статокинетической) устойчивости в условиях повышенных вестибулярных раздражений (кувырков, поворотов, прыжков).

Также у гимнастов было выявлено статистически значимое уменьшение длины кривой статокинезограммы ($p < 0,05$) в пробе с открытыми глазами на 17,8%, в пробе с закрытыми глазами 24,0%, что свидетельствует об уменьшении колебаний тела в предсоревновательный период, что в свою очередь является положительным прогностическим признаком перед предстоящими соревнованиями.

Таким образом, стабилметрическое исследование позволило выявить положительную динамику в предсоревновательном этапе подготовки прыгунов на батуте, выражающуюся в достоверном улучшении специальных показателей координационной и вестибулярной устойчивости. Так, гимнасты в предсоревновательный период имели более стабильный баланс тела за счет преобладания колебаний низкой частоты и уменьшении их амплитуды в основной стойке и менее зависимый от зрительного анализатора.

В ходе данного исследования так же были выявлены индивидуальные стабилметрические нормы показателей гимнастов, которые в дальнейшем могут стать предпосылкой выбора стабилметрического метода в качестве периодического контроля функционального состояния. Динамическое исследование вестибулярной

устойчивости спортсменов позволит получить информацию о состоянии спортсменов в разные периоды подготовки в рамках спортивного сезона и в случае возникновения патофизиологических состояний, провести их коррекцию и подвести спортсменов к ответственным соревнованиям в оптимальной физической форме.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения метода стабилметрического анализа для индивидуального мониторинга функционального состояния гимнастов, оценки эффективности тренировочных нагрузок, прогнозирования спортивных результатов, а так же совершенствования двигательных навыков по принципу биологической обратной связи.

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ТЕСТИРОВАНИЯ СО СТУПЕНЧАТО-ВОЗРАСТАЮЩЕЙ НАГРУЗКОЙ

А.Е. Чиков, С.Н. Чикова

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

gpech@fmbamail.ru

В диагностике функциональных возможностей спортсменов наибольшую популярность имеет метод ступенчато-возрастающей нагрузки до отказа с одновременной регистрацией показателей газоанализа, частоты сердечных сокращений, внешнего дыхания, что объясняется высокой степенью информативности данного тестирования. Наблюдается большое разнообразие используемых методик – это затрудняет сравнение результатов тестирования разных исследований и интерпретацию данных. Информативность и объективность данной диагностики во многом зависит и от выбранного протокола тестирования, а именно его соответствия возрасту, уровню подготовленности, квалификации, специфики вида спорта спортсмена. Существует следующие требования к протоколу – выполнение спортсменом не менее 4 ступеней нагрузки (оптимально 5-6), длительность нагрузки 18-22 минуты. Если количество ступеней будет меньше 4 – это затруднит выявление уровня ПАНО, длительность нагрузки меньше 18 минут не позволит выйти на максимальный уровень потребления кислорода, а длительность более 22 минут будет приводить к значительному утомлению, что так же приведет к заниженным показателям МПК. Следует отметить, что элитные спортсмены могут выполнять и более длительную работу до 27 минут и более, что встречается очень редко. Два существенных момента, которые необходимо учитывать при выборе протокола:

1. Работа постоянной интенсивности длительностью 3 минуты и более позволяет выйти нашему организму на «своеобразное устойчивое состояние», поэтому использование ступеней длительностью менее трех минут снижает объективность обследования.

2. Технические особенности современного оборудования, регистрирующего концентрацию кислорода, требуют, как минимум, 30-секундного усреднения показателей.

Для повышения качества (объективности, информативности) обследований высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта на выносливость (лыжные гонки, биатлон, лыжное двоеборье, велоспорт, гребля, плавание, триатлон) предлагаем использовать следующий протокол:

1. Регистрация фоновых показателей в течение 3-х минут.
2. Первая нагрузка: 9,0 км/ч – для мужчин, 7,0 км/ч – для женщин.
3. Длина ступени 3 минуты, шаг ступени: 1,8 км/ч – для мужчин, 1,5 км/ч – для женщин, количество ступеней – до отказа.
4. Регистрация показателей в течение двух минут восстановления.

В нашей практике чаще всего использовался другой протокол. Основные его отличия: начало работы с 5 км/ч, длина ступени 2 минуты, шаг ступени 1,5 км/ч, при достижении нагрузки 18,5 км/ч интенсивность не меняется и спортсмен бежит на этой скорости до отказа, длительность регистрации процессов восстановления 15 минут. Так, в ходе 60 наблюдений при использовании данного протокола средняя длительность выполнения нагрузки составила 24 минуты 40 сек, количество ступеней 10. Для 45% участников он соответствовал требованиям, 55% обследуемых превысили оптимальную длительность работы с точки зрения получения максимальных величин потребления кислорода, из них 18% спортсменов превысили длительность работы более 27 минут, максимальная продолжительность работы у одного спортсмена составила 38 минут.

Следует отметить, что на уровне максимального потребления кислорода спортсмен редко может работать более 15-20 минут, а выполнение высокоинтенсивной работы длительностью 40 минут и более возможно только на уровне порога анаэробного обмена или несколько выше его.

В другом исследовании, при аналогичном количестве наблюдений, но при использовании протокола с длительностью ступени 3 мин и с шагом 1,8 км/ч, для 100%

спортсменов протокол соответствовал требованиям, средняя длительность выполнения нагрузки составила 18 минут, а количество ступеней 6-7.

Таким образом, при использовании теста со ступенчато-возрастающей нагрузкой следует внимательно подходить к выбору протокола обследования в соответствии с индивидуальными особенностями спортсмена для получения максимально объективных показателей функциональных возможностей.

ОБЗОР МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПОРОГА АНАЭРОБНОГО ОБМЕНА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ СТУПЕНЧАТО-ВОЗРАСТАЮЩЕГО ТЕСТИРОВАНИЯ

А.Е. Чиков, С.Н. Чикова

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

gpech@fmbamail.ru

Наиболее информативной и потому чаще всего используемой методикой тестирования функциональных возможностей, является выполнение ступенчато-возрастающей нагрузки на велоэргометре или беговой дорожке с одновременной фиксацией показателей газоанализа и внешнего дыхания.

За последние 40-50 лет доказано и обосновано, что при врачебном и педагогическом анализе состояния организма определение уровня порога анаэробного обмена (ПАНО) имеет особое значение. За это время произошел серьезный прогресс в разработке приборов регистрации, но для дальнейшего развития этого научного направления представляется необходимым повышение точности, объективности и автоматизация определения уровня ПАНО, так как сама методика определения уровня ПАНО практически не изменилась.

В литературе и на практике чаще всего используются следующие подходы:

1. По выходу показателя дыхательного коэффициента на уровень 1,0. Данный показатель не всегда является точным, к тому же в динамике теста он может несколько раз доходить, превышать и обратно снижаться относительно порогового значения, что обусловлено емкостью буферных систем организма и выделением нефизиологического CO_2 в кровь в результате взаимодействия повышенной кислотности крови (La и H^+) с буферными системами.

2. При выходе уровня молочной кислоты (La) на 4,0 ммоль/л – сложность заключается в том, что непрерывное измерение уровня La достаточно трудоемкое и дорогое, и если делать забор крови в конце каждой ступени нагрузки, то имеются сложности в интерпретации данных в виду пространственно-временного разрыва между местом выработки молочной кислоты и местом забора крови. Следует отметить, что не

у всех спортсменов уровень ПАНО наблюдается при достижении концентрации молочной кислоты 4 ммоль/л.

3. По динамике перелома вентиляционной кривой (МОД), когда по ходу тестирования фиксируется момент резкого увеличения объема вентиляции легких, что имеет под собой определенное физиологическое обоснование. Это наиболее точный способ определения ПАНО, особенно при построении регрессионных прямых, пересечение которых идентифицируется как уровень ПАНО. Данный подход в некоторых современных приборах имеет автоматическое исполнение, но иногда можно столкнуться с проблемой, когда динамика является линейной и излома не наблюдается или он не явно выражен. В этом случае для уточнения следует воспользоваться сопоставлением лактатной кривой.

4. На наш взгляд, интересным является математическое моделирование физиологических процессов, выполненное группой авторов (Гусев А.В. и др., 2005). Они указывают на универсальность разработанной качественной модели динамики относительного потребления кислорода в ходе нагрузочного теста со ступенчатым ростом нагрузки, не зависящей от индивидуального состояния организма спортсменов. Авторы считают, что проведение дальнейших исследований позволит разработать качественно новые методики индивидуальной оценки работоспособности спортсменов, работающих с предельными физическими нагрузками.

Приведенный краткий анализ показывает, что методики определения уровня ПАНО характеризуются высокой степенью субъективности. В этой связи, перспективным видится использование возможностей инновационной исследовательской аппаратуры с математическими методами обработки данных. Попытки выполнить это просматриваются в современной литературе, но в связи со сложностью изучаемых процессов, низким объемом выборки и другими объективными причинами не позволяет претендовать на фундаментальность.

Для решения этой проблемы мы предлагаем разработать и обосновать математическую модель, характеризующую физиологические процессы организма спортсмена и позволяющую объективно идентифицировать уровень ПАНО, выявлять индивидуальные зоны интенсивности, мощность, емкость, эффективность процессов энергообеспечения, что обеспечит принципиально иной подход к определению состояния физиологического и функционального состояния организма и позволит перейти на новый уровень диагностики состояния спортсмена.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИАМЕТРА АОРТЫ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ В ЦИКЛИЧЕСКИХ ВИДАХ СПОРТА

Т.И. Эгель, Н.В. Криницын, С.В. Протасов, С.В. Шкреттиенко

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

gpech@fmbamail.ru

Проблема отбора была и остается одной из самых важных для каждого вида спорта. Правильное ее решение способствует повышению эффективности подготовки спортсменов и достижению ими высоких спортивных результатов, а также оберегает тренирующихся от ухудшения здоровья вследствие несоответствующих возможностям спортсмена тренировочных нагрузок и обеспечивает качественные резервы для сборных.

Цель данного исследования состояла в научном обосновании влияния диаметра корня аорты на показатели физической работоспособности спортсменов циклических видов спорта, а также в установлении возможности использования размера диаметра корня аорты как критерия отбора спортсменов в циклические виды спорта.

Представленные в настоящей работе данные основаны на обследовании 20 квалифицированных спортсменов мужского пола в возрасте 20-25 лет, которые занимались циклическими видами спорта.

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы исследования:

1. Эхокардиография (ЭХОКГ – М-режим).
2. Определение физической работоспособности (бег на тредмиле до отказа).

Всем испытуемым в начале исследования с помощью метода ЭХОКГ были выполнены несколько измерений в области корня аорты. Первый размер – диаметр аортального кольца (Ao), на несколько миллиметров дистальнее – диаметр синусов Вальсальвы (SV) и, в месте перехода синусов в восходящий отдел – диаметр синотубулярного соединения (ST). В соответствии с полученными данными спортсмены были разделены на 2 группы по диаметру синусов Вальсальвы. В 1 группу вошли испытуемые с SV=3,0–3,1 см, а во 2 группу – с SV=3,2–3,5 см. После этого спортсмены проходили тест со ступенчато-возрастающей нагрузкой на тредмиле до отказа, в результате которого были получены данные о физической работоспособности испытуемых, а в частности, о способности переносить нагрузки аэробной мощности. Нагрузочный тест за весь период исследования проводился 3 раза. По результатам статистического анализа было выявлено, что у спортсменов 2-й группы, где диаметр

корня аорты больше, показатели аэробной работоспособности выше, чем у спортсменов 1-й группы – с меньшим диаметром аорты. Так, у испытуемых 2-й группы общая выполненная работа больше на 9% (соответственно $22120 \pm 857,3$ и 20312 ± 1106 Вт•мин), время выполнения нагрузки – на 4,5% (соответственно $24 \pm 0,67$ и $22,96 \pm 0,82$ мин), расстояние – на 6,5% (соответственно $5149 \pm 207,7$ и $4833 \pm 253,5$ м), общее потребление кислорода в ходе нагрузки – на 4,3% (соответственно $2488 \pm 30,67$ и $2386 \pm 43,58$ мл/мин), время достижения ПАНО – на 5,6% (соответственно $12,91 \pm 0,59$ и $12,23 \pm 0,52$ мин), общее потребление кислорода при ПАНО – на 4,9% (соответственно $3044 \pm 99,69$ и $2903 \pm 107,1$ мл/мин), объем вентиляции при ПАНО – на 4% (соответственно $80,21 \pm 2,82$ и $77,14 \pm 2,79$ л/мин), максимальный кислородный пульс – на 10% (соответственно $23,13 \pm 0,58$ и $21,05 \pm 0,47$ мл). Можно предположить, основываясь на законах гидродинамики, что с увеличением диаметра корня аорты, увеличивается её пропускная способность, а значит и ударный объем сердца.

Для проведения корреляционного анализа испытуемых разделили по 2 группы на каждый диаметр: по диаметру аортального кольца $Ao_1 = 2,3-2,4$ см и $Ao_2 = 2,5-2,6$ см; по диаметру синусов Вальсальвы на $SV_1 = 3,0-3,1$ см и $SV_2 = 3,2-3,5$ см.

В результате корреляционного анализа полученных данных выявлена прямая сильная статистически значимая связь диаметра аортального кольца в группе Ao_1 с максимальным кислородным пульсом (коэффициент корреляции составил 0,73). Для более детальной интерпретации данных был проведен однофакторный дисперсионный анализ, в ходе которого выявлено, что более существенное влияние на показатель максимального кислородного пульса оказывает диаметр Ao от 2,4 до 2,5 см (коэффициент Фишера (F)=3,73 при $F_{критическое}=2,77$).

В группе SV_2 выявлена обратная корреляционная связь с показателем потребления кислорода на кг веса при ПАНО; соответственно, чем шире синусы Вальсальвы, тем показатели работоспособности хуже. Это связано с тем, что в норме в синусах Вальсальвы создается турбулентность потока крови, благодаря которому закрываются створки аортального клапана, а с увеличением диаметра Ao и SV , по законам гидродинамики, турбулентность уменьшается, соответственно это может привести к недостаточности аортального клапана и, как следствие, к сбросу части ударного объема обратно в левый желудочек.

По результатам однофакторного дисперсионного анализа выявлено, что диаметр SV также значимо влияет на показатель максимального кислородного пульса ($F=4,77$

при $F_{\text{критическое}}=2,54$). Диаметр SV , при котором максимальный кислородный пульс наиболее высок, равен 3,2 см.

Таким образом, можно сделать вывод, что диаметр корня аорты влияет на показатели работоспособности при аэробных нагрузках. Наиболее оптимальными размерами корня аорты для спортсменов циклических видов спорта является Ao от 2,4 до 2,5 см и $SV=3,2$ см. Данные размеры обеспечивают хорошую пропускную способность аорты и сохраняют оптимальную турбулентность потока крови для закрытия аортального клапана. Однако использовать данные значения, как критерий отбора спортсменов в циклические виды спорта, можно только в совокупности с другими показателями.



ВETERАНЫ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИТАРНОГО
ПРЕДПРИЯТИЯ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ГИГИЕНЫ, ПРОФПАТОЛОГИИ И ЭКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА
(ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА РОССИИ)

ВETERАНЫ ИНСТИТУТА, РАБОТАЮЩИЕ 15 И БОЛЕЕ ЛЕТ

Асламова Ирина Юрьевна – старший бухгалтер, стаж работы 23 года.

Бакина Валентина Николаевна – научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 50 лет.

Барышева Людмила Юрьевна – лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 17 лет.

Вдовкина Нина Николаевна – старший лаборант научно-организационного отдела, стаж работы 45 лет.

Гончаров Николай Васильевич – ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, стаж работы 25 лет.

Гостева Нина Васильевна – старший бухгалтер, стаж работы 22 года.

Горшкова Валентина Евгеньевна – старший лаборант лаборатории «Специальной гигиены» (№ 41), стаж работы 36 лет.

Глашкина Лидия Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории «Молекулярной токсикологии и экспериментальной терапии» (№ 63), стаж работы 50 лет.

Егорова Наталья Анатольевна – заведующая библиотекой, стаж работы 21 год.

Жукова Татьяна Ивановна – научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 26 лет.

КабакOVA Вера Васильевна – главный бухгалтер, стаж работы 24 года.

Карманов Георгий Дмитриевич – заместитель директора по общим вопросам, стаж работы 15 лет.

Киселев Дмитрий Борисович – заведующий научно-организационным отделом, стаж работы 26 лет.

Конева Татьяна Александровна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 16 лет.

Кондрашов Владимир Александрович – ведущий научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 53 года.

Крашеницына Людмила Антоновна – старший научный сотрудник научно-организационного отдела, стаж работы 49 лет.

Криницын Николай Владимирович – заведующий лабораторией «Клинической и функциональной диагностики» (№ 81), стаж работы 39 лет.

Крюкова Виктория Николаевна – товаровед отдела оборудования и материально-технического снабжения (ООМТС), стаж работы 25 лет.

Кудрявцева Людмила Ивановна – старший лаборант лаборатории «Экспериментальной и клинической фармакологии» (№ 82), стаж работы 22 года.

Кузнецова Татьяна Алексеевна – старший научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 39 лет.

Кукушкина Вера Петровна – заместитель главного бухгалтера, стаж работы 24 года.

Лагунова Надежда Петровна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 27 лет.

Лозенкова Ирина Эдуардовна – старший техник лаборатории «Специальной гигиены» (№ 41), стаж работы 23 года.

Макаркина Вера Александровна – старший инженер-метролог научно-организационного отдела, стаж работы 45 лет.

Мартович Леонид Эдуардович – заместитель начальника отдела оборудования и материально-технического снабжения (ООМТС), стаж работы 28 лет.

Мартыненко Тамара Алексеевна – старший инспектор отдела кадров, стаж работы 25 лет.

Малевич Евгения Федоровна – уборщик производственных помещений стаж работы 15 лет.

Матвеева Анна Александровна – старший лаборант лаборатории «Гигиены окружающей среды» (№ 42), стаж работы 16 лет.

Меньшиков Николай Михайлович – старший научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 50 лет.

Митрофанова Валентина Александровна – администратор РСО, стаж работы 23 года.

Могиленкова Любовь Абрамовна – ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, стаж работы 39 лет.

Назарова Любовь Анатольевна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 41 год.

Николаев Анатолий Иванович – старший научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 26 лет.

Никуличева Мария Николаевна – виварщик Клиники экспериментальных животных, стаж работы 15 лет.

Павлова Анна Анатольевна – старший научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 17 лет.

Петрова Инна Сергеевна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 26 лет.

Петрова Светлана Евгеньевна – ведущий инженер отдела капитального строительства, стаж работы 15 лет.

Попов Вадим Борисович – ведущий научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 32 года.

Протасова Галина Аркадьевна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 39 лет.

Прохоренко Ольга Анатольевна – научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 31 год.

Пуллинен Нина Павловна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 30 лет.

Пшенов Алексей Борисович – начальник хозяйственно-технического отдела, стаж работы 15 лет.

Радилов Андрей Станиславович – заместитель директора института по научной работе, стаж работы 31 год.

Рембовский Владимир Романович – директор института, стаж работы 15 лет.

Савельева Елена Игоревна – заведующая лабораторией «Аналитической токсикологии» (№ 62), стаж работы 29 лет.

Серова Ольга Оттовна – бухгалтер, стаж работы 19 лет.

Танюхина Ольга Николаевна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Гигиены окружающей среды» (№ 42), стаж работы 34 года.

Татарина Ольга Матвеевна – научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 45 лет.

Тидген Валентина Петровна – старший научный сотрудник лаборатории «Специальной гигиены» (№ 41), стаж работы 47 лет.

Титова Наталья Николаевна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 27 лет.

Успенская Тамара Петровна – виварщик Клиники экспериментальных животных, стаж работы 18 лет.

Федорченко Анатолий Николаевич – старший научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 25 лет.

Феофилова Нина Анатольевна – заместитель начальника РСО, стаж работы 23 года.

Филиппов Вадим Леонидович – заведующий лабораторией «Комплексной оценки состояния здоровья и профилактики» (№ 52), стаж работы 34 года.

Филиппова Юлия Вадимовна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Комплексной оценки состояния здоровья и профилактики» (№ 52), стаж работы 18 лет.

Хитрова Маргарита Владимировна – старший инспектор отдела кадров, стаж работы 27 лет.

Хлебникова Наталия Семеновна – руководитель международного отдела, стаж работы 28 лет.

Цибульская Елена Ануфриевна – заведующая лабораторией «Гигиены окружающей среды» (№ 42), стаж работы 45 лет.

Цимбал Марина Васильевна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Автоматизации массовых медицинских обследований» (№ 53), стаж работы 32 года.

Цыганова Валерия Александровна – старший лаборант лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 34 года.

Чувахина Галина Владимировна – заведующая хозяйством, стаж работы 45 лет.

Шабашева Лилия Владимировна – научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 30 лет.

Щербакова Валентина Эдуардовна – старший техник лаборатории «Гигиены окружающей среды» (№ 42), стаж работы 48 лет.

Шкаева Ирина Евгеньевна – ведущий научный сотрудник лаборатории «Общей токсикологии и гигиенического регламентирования» (№ 61), стаж работы 44 года.

Шкробтиенко Светлана Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ на человека» (№ 51), стаж работы 18 лет.

Янно Лариса Васильевна – заместитель директора по клинической работе, руководитель Центра профпатологии, стаж работы 46 лет.

ВETERАНЫ ИНСТИТУТА, ПРОРАБОТАВШИЕ 15 И БОЛЕЕ ЛЕТ

Абрамова Е.А. – 1976–1992 гг., лаборант, старший лаборант отдела токсикологии.

Алексеева Л.А. – 1971–2006 гг., инженер-химик отдела гигиены труда, научный сотрудник лаборатории общей токсикологии и гигиенического нормирования.

Андрюхина Н.Н. – 1967–1986 гг., старший инспектор, референт организационно-методического отдела, старший референт организационно-методического отдела, начальник отдела.

Анпилогов М.П. – 1969–1997 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела гигиены.

Антипова Г.П. – 1972–1988 гг., лаборант клинического отдела.

Антонов Ю.П. – 1967–2012 гг., старший научный сотрудник лаборатории гигиены труда, заведующий отделом гигиены, ведущий научный сотрудник НОО.

Антонова В.И. – 1961–2003 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, руководитель группы водной токсикологии, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией водной токсикологии.

Астафьева С.В. – 1964–1988 гг., лаборант отдела токсикологии, лаборант клинического отдела, старший лаборант клинического отдела.

Бакшеева В.В. – 1969–2004 гг., старший лаборант, младший научный сотрудник лаборатории гигиены труда, научный сотрудник НОО, секретарь-референт директора института.

Балашова Л.П. – 1971–1993 гг., лаборант, старший лаборант клинического отдела, бухгалтер.

Безяева Л.А. – 1978–1996 гг., младший научный сотрудник отдела гигиены, научный сотрудник клинического отдела.

Беляев В.А. – 1966–1999 гг., старший научный сотрудник отдела токсикологии, заведующий лабораторией общей токсикологии, заведующий лабораторией установления ПДК вредных веществ в воздухе, заведующий отделом токсикологии.

Беляева Т.В. – 1970–1994 гг., старший инженер, инженер отдела специальной гигиены, младший научный сотрудник, старший инженер-химик, научный сотрудник отдела токсикологии.

Беспамятнова А.В. – 1967–2012 гг., научный сотрудник отдела общей гигиены и экологии человека.

Бляхов В.Я. – 1966–1970 гг., 1975–1991 гг., старший техник техгруппы, инженер отдела токсикологии.

Боброва Е.М. – 1970–1995 гг., лаборант, старший лаборант клинического отдела.

Бродская А.В. – 1960–1997 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела токсикологии, зам. зав. лаборатории экотоксикологии.

Быкова Л.А. – 1981–1997 гг., заведующая складом группы снабжения, бухгалтер-кассир, техник отдела гигиены.

Ванеева Н.И. – 1971–2004 гг., переводчик организационно-методического отдела, референт по международным связям.

Васильева И.А. – 1986–2002 гг., инженер отдела снабжения, младший научный сотрудник отдела токсикологии, научный сотрудник научно-организационного отдела.

Вишневский Е.П. – 1975–1996 гг., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией вентиляции, заведующий отделом математических и инженерно-физических методов исследования.

Власьев В.И. – 1974–1989 гг., инженер технической группы, инженер по связи, инженер отдела стандартизации метрологии.

Гавренкова Н.И. – 1962–1982 гг., 1984–1994 гг., лаборант, старший лаборант отдела токсикологии, заведующая складом, сторож АХЧ.

Горбачева М.П. – 1979–2014 гг., машинистка, лаборант, старший лаборант, оператор ПК научно-организационного отдела.

Горчакова А.В. – 1987–2014 гг., слесарь, инженер, старший инженер, начальник технического отдела, старший инженер научно-организационного отдела.

Гречко Л.И. – 1973–2007 гг., лаборант отдела гигиены, машинистка АХЧ, старший инспектор, начальник отдела.

Григорьев А.И. – 1977–1993 гг., старший инженер клинического отдела, ведущий инженер отдела гигиены.

Гурьянова Л.Г. – 1966–2010 гг., старший лаборант, младший научный сотрудник, научный сотрудник, старший научный сотрудник, заведующая научно-организационным отделом, ведущий научный сотрудник.

Добрынина З.Б. – 1977–2001 гг., инженер, младший научный сотрудник, научный сотрудник клинического отдела.

Дубовская Л.В. – 1966–1997 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник клинического отдела.

Дуделева Г.И. – 1968–1983 гг., лаборант отдела гигиены, старший техник отдела специальной гигиены.

Звездина Н.С. – 1967–1985 гг., младший научный сотрудник, старший инженер отдела токсикологии.

Зенов С.И. – 1979–1995 гг., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией математического расчета токсикологических параметров, ведущий научный сотрудник лаборатории физического моделирования распространения в объектах производственной и окружающей сред химикатов.

Злобина С.И. – 1971–1992 гг., инженер-химик отдела гигиены.

Иваниенко А.Я. – 1971–1993 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник, заведующая клиникой экспериментальных животных.

Иванова Н.А. – 1974–2013 гг., лаборант, старший лаборант отдела токсикологии.

Иванова Т.М. – 1975–1988 гг., 1990–2002 гг., лаборант, техник лаборатории отдела специальной гигиены, старший лаборант, инженер, старший инженер клинического отдела.

Киселева Л.И. – 1971–1987 гг., старший техник, старший лаборант отдела специальной гигиены.

Ковалев А.А. – 1973–1989 гг., начальник группы снабжения, отдела снабжения, инженер отдела оборудования и материально-технического снабжения.

Коваленко А.И. – 1967–1990 гг., заведующий лабораторией гигиены труда.

Кокка Т.Г. – 1973–1994 гг., лаборант вивария, рабочая клиники экспериментальных животных.

Колтыпина В.С. – 1969–1994 гг., старший экономист организационно-методического отдела, экономист, инженер-экономист планово-финансового отдела, рабочая клиники экспериментальных животных, сторож, вахтер.

Коневалова А.Р. – 1976–1987 гг., 2003–2009 гг., инженер, младший научный сотрудник, научный сотрудник отдела специальной гигиены.

Коновалова Э.В. – 1966–1982 гг., лаборант, старший лаборант отдела гигиены, младший научный сотрудник отдела специальной гигиены.

Коняхина Е.Я. – 1977–1993 гг., инженер отдела специальной гигиены, старший инженер, научный сотрудник отдела токсикологии.

Коньков В.Г. – 1985–2000 гг., старший лаборант, младший научный сотрудник, научный сотрудник отдела специальной гигиены.

Коптева Н.Н. – 1972–1993 гг., лаборант, старший лаборант отдела токсикологии.

Коровина Л.А. – 1970–1993 гг., лаборант, старший техник отдела гигиены.

Кочанов М.М. – 1966–1986 гг., старший научный сотрудник отдела гигиены труда, заведующий лабораторией коммунальной гигиены, заведующий отделом гигиены.

Кошелев А.И. – 1976–1993 гг., техник, старший техник, инженер отдела гигиены.

Красовицкая М.М. – 1974–1998 гг., сторож АХЧ.

Крючкова А.Ф. – 1967–1993 гг., сторож АХЧ, вахтер.

Крючков М.А. – 1977–1995 гг., слесарь по ремонту оборудования, столяр технической группы.

Крылов А.И. – 1986–2002 гг., старший научный сотрудник отдела специальной гигиены, заведующий лабораторией физико-химического анализа.

Крылов С.Д. – 1975–1994 гг., лаборант, техник, старший техник, инженер, младший научный сотрудник, научный сотрудник отдела гигиены.

Кудина Л.Н. – 1993–2013 гг., научный сотрудник отдела токсикологии.

Кудрявцева Л.И. – 1976–1996 гг., младший научный сотрудник клинического отдела.

Кузнецов А.В. – 1966–2015 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии.

Куцало Л.М. – 1970–1990 гг., младший научный сотрудник, заведующий клиническим отделением клинического отдела.

Лагунова Н.П. – 1969–1993 гг., лаборант, старший лаборант отдела токсикологии.

Лазаренко И.И. – 1968–1995 гг., лаборант, старший лаборант отдела гигиены.

Ларионова А.Е. – 1973–1993 гг., лаборант клинического отдела, уборщица, сторож транспортно-хозяйственной группы, вахтер.

Лебедев Г.П. – 1967–2001 гг., младший, старший научный сотрудник клинической группы, заведующий поликлиническим отделением (лабораторией) клинического отдела, ведущий научный сотрудник клинического отдела.

Лойт А.О. – 1966–1996 гг., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией планирования и научно-медицинской информации, заведующий лабораторией общей токсикологии.

Луппо А.З. – 1989–2006 гг., инженер отдела гигиены, машинистка канцелярии, старший лаборант, старший инженер клинического отдела.

Любимков В.Ф. – 1966–1990 гг., старший техник, старший инженер, инженер технической группы, слесарь по ремонту вентиляции.

Максимова Е.Ф. – 1967–1991 гг., переводчик группы информации, организационно-методического отдела.

Малаховский В.Г. – 1971–1992 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник, старший научный сотрудник, руководитель группы научно-медицинской информации

Мальшева Ф.А. – 1966–1991 гг., секретарь-машинистка, лаборант, старший лаборант клинического отдела.

Маслечкина Т.И. – 1974–1989 гг., старший техник, инженер-химик отдела специальной гигиены.

Мирзоева С.А. – 1971–2002 гг., лаборант, старший лаборант вивария, и.о. заведующей клиники экспериментальных животных, рабочая клиники экспериментальных животных.

Мирошникова О.И. – 1968–2011 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела специальной гигиены.

Михалева Л.П. – 1981–1997 гг., инженер отдела специальной гигиены, младший научный сотрудник отдела токсикологии.

Мишина Н.Е. – 1966–1981 гг., старший лаборант отдела токсикологии, младший научный сотрудник отделов специальной гигиены и гигиены.

Молчанов Л. А. – 1976–2004 г., и.о. заместителя директора по режиму и кадрам, заместитель директора по кадрам – начальник отдела кадров.

Москвитина А.С. – 1976–1999 гг., зав. библиотекой.

Мусийчук Ю.И. – 1967–1996 гг., младший, старший научный сотрудник, заведующий клинической лабораторией и отделом, заместитель заведующего филиалом по научной работе, директор института.

Нагорный С.В. – 1969–2010 гг., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией специальной гигиены, заведующий отделом общей гигиены и экологии человека.

Назарова Т.М. – 1970–1996 гг., лаборант, техник отдела гигиены, старший лаборант отдела токсикологии.

Наумова Г.П. – 1966–1996 гг., лаборант, старший лаборант лаборатории отдела гигиены, младший научный сотрудник отдела специальной гигиены, научный сотрудник научно-организационного отдела.

Новикова Е.А. – 1967–1992 гг., лаборант отдела гигиены, сторож АХЧ, вахтер.

Овсянников В.В. – 1976–2015 гг., шофер, слесарь-ремонтник хозяйственно-технического отдела.

Олейникова Е.В. – 2001–2016 гг., ведущий научный сотрудник отдела общей гигиены и экологии человека, консультант научно-организационного отдела.

Орлова Л.С. – 1966–1986 гг., заведующая хозяйством, товаровед, инженер эксплуатационно-технического отдела, инженер по снабжению, сторож транспортно-хозяйственной группы.

Павлова А.Ф. – 1971–1995 гг., лаборант вивария, рабочая по уходу за лабораторными животными.

Палагина С.Н. – 1984–2013 гг., старший научный сотрудник отдела общей гигиены и экологии человека.

Пахарь Н.А. – 1966–1996 гг., лаборант отдела гигиены, старший лаборант отдела токсикологии.

Пелищук В.К. – 1966– 2010 гг., младший научный сотрудник, заведующий лабораторией автоматизации медицинских обследований, заместитель директора института по научной работе, директор института, главный научный сотрудник научно-организационного отдела.

Петрова Е.Д. – 1981–1997 гг., старший лаборант отдела гигиены, машинистка, вахтер.

Петрова Н.А. – 1967–1996 гг., инженер-химик, младший научный сотрудник, старший инженер отдела гигиены.

Петрук А.Ф. – 1964–1999 гг., водитель, слесарь по ремонту автомобилей.

Пехтерева Г.Н. – 1976–1992 гг., лаборант клинического отдела, старший лаборант отдела токсикологии.

Пименова М.Н. – 1984–2013 гг., старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник клинического отдела.

Пириева Т.Г. – 1988–2014 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник научно-организационного отдела.

Питкянен Н.С. – 1962–1964 гг., 1967–1996 гг., препаратор токсикологической группы, старший техник отдела гигиены, лаборант, старший техник отдела специальной гигиены.

Подлесная А.И. – 1968–2007 гг., старший научный сотрудник группы научной информации, заведующая лабораторией научно-технической информации, старший научный сотрудник, руководитель группы научной информации.

Прыгункова Н.М. – 1967–1986 гг., младший лаборант, лаборант, старший техник отдела специальной гигиены.

Пшеничная Г.В. – 1975–2013 гг., старший инженер отдела токсикологии.

Пшеничнова Н.И. – 1971–1999 гг., старший инженер-химик отдела специальной гигиены.

Раскопанская Л.А. – 1977–2001 гг., 2003–2011 гг., инженер-химик, старший инженер отдела токсикологии, научный сотрудник отдела специальной гигиены.

Рыкова С.В. – 1971–2014 гг., инженер, старший инженер отдела общей гигиены и экологии человека.

Сайкова В.А. – 1987–2004 гг., младший научный сотрудник, инженер клинического отдела.

Салмина З.А. – 1967–2004 гг., младший научный отдела гигиены, старший научный сотрудник отдела специальной гигиены

Салямон Г.С. – 1966–1985 гг., старший научный сотрудник химико-аналитической лаборатории, заведующая химико-аналитической лабораторией, старший научный сотрудник лаборатории коммунальной гигиены.

Светлова Н.М. – 1999–2015 гг., старший техник, старший инженер, младший научный сотрудник, старший специалист по закупкам научно-организационного отдела.

Сергеенко Е.П. – 1981–1996 гг., лаборант, старший лаборант, младший научный сотрудник клинического отдела, научный сотрудник отдела гигиены.

Сердюкова Г.К. – 1997–2016 гг., научный сотрудник клинического отдела.

Семова Л.В. – 1971–1992 гг., инженер-химик клинического отдела.

Силантьев В.Ф. – 1971–2014 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела общей гигиены и экологии человека.

Силина А.Г. – 1987–2014 гг., младший научный сотрудник, научный сотрудник клинического отдела.

Соловьева А.И. – 1978–1993 гг., сторож, вахтер.

Ставчанский И.И. – 1969–1992 гг. младший научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела гигиены, зав. лабораторией коммунальной гигиены.

Сунцов Г.Д. – 1967–1997 гг. младший научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела токсикологии, ученый секретарь института.

Сухов Ю.З. – 1967–1995 гг. младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией патоморфологии, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии.

Талалеева Е.И. – 1967–1989 гг., младший лаборант, лаборант, старший лаборант, младший научный сотрудник, научный сотрудник клинического отдела.

Татарчук В.С. – 1989–1999 гг., 2000–2004 гг., слесарь КИПа, мастер по связи и сигнализации технического отдела, руководитель электротехнической группы, электрик.

Тонкошкурков Ю.С. – 1969–1992 гг., младший научный сотрудник отдела специальной гигиены, научный сотрудник клинического отдела.

Трейстер Т.В. – 1969–1992 гг., инженер химик, старший инженер-химик отдела гигиены.

Трофимова Л.В. – 1966–1997 гг., старший научный сотрудник отдела гигиены, организационно-методического отдела.

Туржова Е.Б. – 1965–2015 гг., старший лаборант, младший научный сотрудник, научный сотрудник, старший научный сотрудник отдела токсикологии и клинического отдела.

Ульянова Н.С. – 1971–2001 гг., инженер отделов гигиены и специальной гигиены, инженер по ОТ и технике безопасности

Усенко И.Ф. – 1967–1997 гг., старший экономист, старший инженер-экономист организационно-методического отдела, начальник планово-финансового отдела, главный специалист планово-экономического отдела.

Успенский В.О. – 1967–2014 гг., шофер, механик транспортно-хозяйственной группы.

Устинова Т.Н. – 1967–1996 гг., старший инженер, младший научный сотрудник, старший инженер, научный сотрудник отдела гигиены.

Уткин В.А. – 1975–1993 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела гигиены.

Федорова З.В. – 1982–1993 гг., 1996–2000 гг., бухгалтер АХЧ, инспектор, старший инспектор, кладовщик.

Федорова Г.В. – 1962–2012 гг., препаратер, старший лаборант отдела токсикологии, отдела общей гигиены и экологии человека.

Филиппова В.И. – 1975–2008 гг., инженер, младший научный сотрудник, старший инженер отдела гигиены и научно-организационного отдела.

Хаславская С.Л. –1966–1982 гг., старший лаборант, младший научный сотрудник, отдела токсикологии, научный сотрудник, старший научный сотрудник ОМО.

Хваловская Е.А. – 1967–1992 гг., сторож АХЧ, уборщица, вахтер.

Чирко Л.И. – 1966–2009 гг., лаборант токсикологического отдела, техник, старший техник отдела гигиены и научно-организационного отдела.

Шаламова И.А. – 1967–2002 гг., лаборант отдела токсикологии, старший лаборант клинического отдела.

Шернякова Л.Д. – 1982–1997 гг., старший лаборант отдела гигиены.

Шишкин В.М. – 1966–1991 гг., старший инженер отдела токсикологии.

Шугаев В.А. – 1967–1997 гг., старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник отдела токсикологии.

Шумакова К.М. – 1979-1995 гг., лаборант, старший лаборант, младший научный сотрудник отдела токсикологии, научный сотрудник клинического отдела.

Шульман В. Ш. – 1969-1993 гг., младший научный сотрудник, старший научный сотрудник, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией клинического отдела.