

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



Научно-практический журнал

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

№2 (167), 2021

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Ю.С. Гольдфарб, С.А. Кабанова, Н.Ф. Леженина, М.М. Поцхверия, Ю.Н. Остапенко, В.И. Слепцов
СТАНОВЛЕНИЕ, РАЗВИТИЕ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КАФЕДРЫ
КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ..... 2

А.Н. Ельков, Ю.С. Гольдфарб, М.М. Поцхверия, А.В. Бадалян
ОПТИМИЗАЦИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ КЛИНИКО-
ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ..... 14

К.К. Ильяшенко, А.К. Евсеев, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова, И.В. Горончаровская, А.Ю. Симонова, Е.В. Тазина, А.Н. Ельков, М.М. Поцхверия, А.К. Шабанов, Ю.В. Андреев
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МАРКЕРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА КЛЕТОК
ВЕНОЗНОЙ КРОВИ В РАННИЕ СРОКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ
КОРРОЗИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ 23

А.Г. Синенченко, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, О.Л. Балабанова
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГАММА-
ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ
(ПО ДАННЫМ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА)..... 33

А.В. Гурьев, А.Р. Туков, А.С. Кретов
ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКОВ, ИМЕЮЩИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИЧИНАМИ КОТОРЫХ СТАЛИ ВРЕДНЫЕ
ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ 41

□ **Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ**
А.А. Масленников, Л.Ю. Бочарова, Н.В. Ходыкина, А.Я. Почепцов, М.А. Гришина, В.А. Антонов
ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ
ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
КОМПОНЕНТА ТВЕРДЫХ РАКЕТНЫХ ТОПЛИВ 46

К.В. Сивак, К.И. Стосман, Т.Н. Саватеева-Любимова
НЕФРО- И ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УРАНИЛА
АЦЕТАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ 18-НЕДЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ
КРЫСАМ 51

К.Т. Еримбетов, А.В. Федорова, А.Я. Гончарова, О.В. Обвинцева
ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОРАЗМЕРНОЙ ФОРМЫ
20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ
ВВЕДЕНИИ..... 59

□ **Юбилейные даты**
САВАТЕЕВ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
(К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)..... 63

Yu.S. Gol'dfarb, S.A. Kabanova, N.F. Lezhenina, M.M. Potskhveriya, Yu.N. Ostapenko, V.I. Sleptsov
FORMATION, DEVELOPMENT AND ACTIVITIES OF THE
DEPARTMENT OF CLINICAL TOXICOLOGY OF THE RUSSIAN
MEDICAL ACADEMY OF CONTINUOUS PROFESSIONAL
EDUCATION 2

A.N. El'kov, Yu.S. Gol'dfarb, M.M. Potskhveriya, A.V. Badalyan
OPTIMIZATION OF STATISTICAL PROCESSING OF CLINICAL
AND LABORATORY DATA IN ACUTE POISONING..... 14

K.K. Il'yashenko, A.K. Evseev, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova, I.V. Goroncharovskaya, A.Yu. Simonova, E.V. Tazina, A.N. El'kov, M.M. Potskhveriya, A.K. Shabanov, Yu.V. Andreev
FEATURES OF DISTURBANCE OF OXIDATIVE STRESS
MARKERS AND VENOUS BLOOD CELLS APOPTOSIS IN THE
EARLY STAGE OF ACUTE POISONING BY CORROSIVE
SUBSTANCES 23

A.G. Sinenchenko, A.N. Lodyagin, B.V. Batotsyrenov, O.L. Balabanova
EPIDEMIOLOGY OF ACUTE POISONINGS WITH GAMMA-
HYDROXYBUTYRIC ACID IN SAINT PETERSBURG (ACCORDING
TO DATA OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL)..... 33

A.V. Gurev, A.R. Tukov, A.S. Kretov
HEALTH OF WORKERS WITH OCCUPATIONAL DISEASES
WHO CONTACTED WITH CHEMICAL HARMFUL PRODUCTION
FACTORS 41

□ **News on toxicity and hazard of chemical and biological substances**
A.A. Maslennikov, L.Yu. Bocharova, N.V. Khodykina, A.Ya. Pocheptsov, M.A. Grishina, V.A. Antonov
STUDY OF THE STATE OF LABORATORY ANIMALS AFTER
SUBCHRONIC ORAL EXPOSURE TO SOLID ROCKET FUELS
COMPONENT..... 46

K.V. Sivak, K.I. Stosman, T.N. Savateeva-Lubimova
NEPHRO- AND HEPATOTOXICITY OF URANYL
ACETATE IN 18-WEEK CHRONIC ADMINISTRATION
TO RATS 51

K.T. Erimbetov, A.V. Fedorova, A.Ya. Goncharova, O.V. Obvintseva
ACUTE TOXICITY OF NANOSCALE FORM
OF 20-HYDROXYECDYSONE IN INTRAGASTRIC
ADMINISTRATION 59

□ **Anniversary**
SAVATEEV NIKOLAI VASIL'EVICH
(TO THE 100TH BIRTHDAY)..... 63

СТАНОВЛЕНИЕ, РАЗВИТИЕ И ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ КАФЕДРЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ РОССИЙСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Ю.С. Гольдфарб^{1,2}, С.А. Кабанова²,
Н.Ф. Леженина¹, М.М. Поцхверия^{1,2},
Ю.Н. Остапенко^{1,2,3}, В.И. Слепцов²

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

²ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр» ФМБА России, 129090, г. Москва, Российская Федерация

Организация в нашей стране службы неотложной клинической токсикологии привела к необходимости подготовки клинических токсикологов и создания для этого профильной кафедры, открытой в 1985 году в ЦОЛИУВ. Сотрудниками кафедры проведена большая методическая, учебная и научная работа, позволившая достигнуть высокого уровня преподавания. Успешной деятельности кафедры способствовали: работа на клинической базе многопрофильного научно-исследовательского медицинского учреждения – НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского; поступление в институт большого количества больных с различными отравлениями, обеспечивающее тематическую полноту преподавания; единоначалие в руководстве токсикологическим отделением НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и кафедрой клинической токсикологии РМАНПО в лице Е.А. Лужникова, использовавшего свой опыт в научной, практической и педагогической деятельности кафедры; благодаря существованию научной школы академика РАН Е.А. Лужникова – разработка новых технологий обследования, лечения и реабилитации при острых отравлениях; применение современных методов преподавания, в том числе выездных циклов и дистанционных обучающих технологий; тесное взаимодействие с научными обществами, способствующее существенному расширению возможностей новых методов обучения.

Ключевые слова: история медицины, неотложная медицинская помощь, клиническая токсикология, обучение.

Цит.: Ю.С. Гольдфарб, С.А. Кабанова, Н.Ф. Леженина, М.М. Поцхверия, Ю.Н. Остапенко, В.И. Слепцов. Становление, развитие и деятельность кафедры клинической токсикологии российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Токсикологический вестник. 2021; 2: 2-13.

Гольдфарб Юрий Семенович (Gol'dfarb Yuriy Semenovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом внешних научных связей, научный сотрудник отделения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой клинической токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва, goldfarb@mail.ru;

Кабанова Светлана Александровна (Kabanova Svetlana Aleksandrovna), доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-организационной работе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, kabanovasklif@mail.ru;

Леженина Наталья Федоровна (Lezhenina Natalya Fedorovna), кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, natalilezhenina@rambler.ru;

Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhailovich), кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры клинической токсикологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, potskhveriya@mail.ru;

Остапенко Юрий Николаевич (Ostapenko Yuriy Nikolaevich), кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела развития федерального банка данных по острой химической патологии НПТЦ, главный токсиколог МЗ РФ и ДЗ г. Москвы, доцент кафедры клинической токсикологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Москва, rtiaac@mail.ru;

Слепцов Василий Иванович (Slepsov Vasilii Ivanovich), главный специалист отдела внешних научных связей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва, SlepsovVI@sklif.mos.ru.

Во второй половине XX века в нашей стране началось создание организационных основ неотложной клинической токсикологии после ее выхода из рамок судебной медицины, фармакологии, а также военной и промышленной токсикологии. Это привело к открытию в НИИ скорой помощи (НИИ СП) им. Н.В. Склифосовского первого в стране токсикологического отделения [1а] (в настоящее время – научное отделение острых отравлений (ОО) и соматопсихиатрических расстройств, ООСПР), а затем Республиканского [2а] и Всесоюзного [3а] центров лечения ОО. Тем самым представились новые возможности для совершенствования диагностики и лечения ОО, организации токсикологических центров (отделений) в регионах и подготовки соответствующих нормативно-правовых документов.

Еще одним путем совершенствования токсикологической помощи стало создание информационно-консультативной токсикологической службы – вначале в виде информационно-консультативного токсикологического центра Минздрава Российской Федерации [4а] (в настоящее время – Научно-практический токсикологический центр ФМБА России, НПТЦ), а затем и подобных учреждений (подразделений) на местах [1, 2].

Уже вскоре после начала работы токсикологических подразделений и в связи с быстрым увеличением их числа на повестку дня встал вопрос подготовки кадров клинических токсикологов. При этом определенный положительный опыт обучения специалистов силами преимущественно сотрудников токсикологического отделения института показал, что для решения этой задачи все же необходимы гораздо более масштабные меры, реализация которых стала возможной благодаря успешному взаимодействию руководства Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей (ЦОЛИУВ) и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Согласно данным обнаруженных нами архивных документов, в 1972 году в ЦОЛИУВ приказом ректора [5а] при военной кафедре санитарно-гигиенического факультета был организован курс бытовой токсикологии (для терапевтов, заведующих республиканскими и областными Центрами по лечению ОО, токсикологов 2-го Главного управления МЗ СССР и врачей скорой помощи). В соответствии с указанием МЗ СССР [6а] и приказом ректора ЦОЛИУВ [7а] он вскоре был переведен на кафедру радиационной гигиены (зав. проф. В.Я. Голиков) того же факультета как специальный курс токсикологии бытовых химических веществ. Систематической подготовке специалистов на этом курсе способствовала разработанная его преподавателями и утвержденная МЗ СССР первая в стране «Уни-

фицированная программа последипломного обучения врачей по клинической токсикологии».

Был также решен вопрос о клинической базе курса, которой на долгие годы стал НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Кроме штатных преподавателей (зав. курсом проф. А.П. Воротынцев, доц. Н.Н. Котов, асс. В.Н. Дагаев) к обучению были привлечены опытные специалисты – сотрудники токсикологического отделения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (проф. Е.А. Лужников, кандидаты мед. наук Т.В. Новиковская, А.Л. Муромов, Ю.Н. Остапенко, А.С. Савина, Л.Г. Костомарова и др.).

Подготовка специалистов на курсе велась очень интенсивно. Помимо лекций, семинаров и практических занятий, проводимых на основной клинической базе, регулярно осуществлялись месячные выездные циклы в города РСФСР (Владимир, Саратов, Барнаул, Казань, Южно-Сахалинск и др.) и, для оказания помощи в организации специализированной токсикологической службы, других республик СССР (Таллин, Вильнюс, Душанбе, Ашхабад, Самарканд, Батуми и др.).

В процесс обучения, в том числе на выделенных клинических базах во время выездных циклов, включались, кроме того, симуляционные занятия в секционных залах с демонстрацией на трупах хирургических доступов к кровеносным сосудам, трахее и брюшной полости для выполнения сорбционно-диализной детоксикации, трансумбиликальной терапии, а также проведения реанимационных мероприятий и инфузионной поддержки. Наряду с этим на оборудовании курса, разработанном с участием сотрудников токсикологического отделения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, для обучающихся выполнялись демонстрационные операции гемосорбции отобранным по показаниям стационарным больным с соматическими и психическими заболеваниями (канд. мед. наук Ю.С. Гольдфарб).

Успешная деятельность курса поставила на повестку дня организацию кафедры клинической токсикологии, которая была учреждена в 1985 году приказом ректора ЦОЛИУВ проф. М.Д. Ковригиной [8а] на основании соответствующего приказа МЗ СССР, изданного годом ранее и подписанного заместителем Министра академических наук СССР Ю.Ф. Исаковым [9а]. При этом кафедра вводилась в состав факультета усовершенствования врачей г. Москвы (в настоящее время она входит в состав терапевтического факультета). Учебной и клинической базой кафедры определялся НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (токсикологическое отделение), который является ею до настоящего времени. Временно исполняющим обязанности зав. кафедрой до замещения указанной должности по конкурсу был назначен

профессор кафедры радиационной гигиены профессор А.П. Воротынцев (рис. 1).



Рис. 1. Профессор А.П. Воротынцев

Воротынцев Алексей Павлович (1918–1995 гг.) – врач, ученый, педагог, активный участник Великой Отечественной войны, полковник медицинской службы, к.м.н. (1952). д.м.н. (1962). Автор большого числа научных работ, 12 изобретений. Трудовой путь А.П. Воротынцева отражает особенности становления специалистов, приходящих в клиническую токсикологию, как правило, из других областей клинической медицины. С 1949 г. он работал в Центральном институте усовершенствования врачей (позже ЦОЛИУВ) на кафедрах авиационной медицины, военной токсикологии и военной кафедре; в 1973–1985 гг. – профессор кафедры радиационной гигиены, заведующий курсом токсикологии бытовых химических веществ, в 1985–1988 гг. – профессор, а в 1988–1995 гг. – главный научный сотрудник группы Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ЦОЛИУВ при кафедре клинической токсикологии. Научные исследования А.П. Воротынцева вначале были посвящены вопросам газовой инфекции, поражениям проникающим излучением и химическим оружием, а позднее – сорбционному очищению крови от токсиантов.

Первым заведующим кафедрой в 1986 году стал профессор Е.А. Лужников (до 2016 г.) (рис. 2), а преподавателями – преимущественно сотрудники указанного отделения.



Рис. 2. Академик РАН Е.А. Лужников

Лужников Евгений Алексеевич (27.09.1934–20.04.2018). Ученый, врач-токсиколог, организатор медицинской токсикологической службы России, основатель нового научно-практического направления – неотложной клинической токсикологии. Д.м.н. (1971). Профессор (1973). Член-корреспондент (1993), действительный член (академик) Российской академии медицинских наук (РАМН) (2004). Действительный член (академик) Российской академии наук (РАН) (2013). Заслуженный деятель науки РФ (2004), Лауреат Государственной премии СССР (1979) и премий Правительства РФ (1999) и Мэрии г. Москвы (1994). В 1967–1972 гг. работал в должности заведующего токсикологическим центром НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. В 1970 г. был назначен руководителем Республиканского ЦЛОО и главным внештатным терапевтом-токсикологом МЗ РСФСР, в 1972–2014 гг., более 40 лет, являлся научным руководителем отделения лечения ОО. Е.А. Лужников – основной организатор специализированной токсикологической службы клинического профиля в нашей стране, в составе которой в настоящее время действуют 39 Центров (отделений) лечения ОО в Москве и наиболее крупных городах РФ. Следуя непроторенными путями, он достиг блестящих успехов в своей научной деятельности, которые во многом обязаны его плодотворному подходу к решению научных задач, связанному с систематизацией сведений об ОО и разработкой современных методов их диагностики и лечения на основе новейших научных достижений в смежных и фундаментальных медицинских дисциплинах, активно привлекаемых им для нужд клинической токсикологии. Подготовил 25 докторов и 48 кандидатов наук. Создатель наиболее крупной и авторитетной отечественной научной школы, насчитывающей около 150 ученых, результаты деятельности которой внесли принципиальный вклад в развитие современной неотложной клинической токсикологии. В 1986–2016 гг. Е.А. Лужников заведовал созданной им первой в стране кафедрой клинической токсикологии ЦОЛИУВ (ныне – Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, РМАНПО). Подготовил первый в стране учебник по клинической токсикологии (1982). Им лично и сотрудниками кафедры в учебном процессе активно использовались новейшие научные достижения, под его руководством были разработаны первые учебные программы по клинической токсикологии, подготовлено большое количество методических материалов, организовывались выездные циклы по специальности, в результате чего обучение и профессиональную переподготовку прошли сотни докторантов, аспирантов, ординаторов и врачей-токсикологов.

Первое штатное расписание кафедры включало по 5 единиц преподавательского состава (заведующий, профессор кафедры, доцент и ассистенты (2)) и учебно-вспомогательного и обслуживающего персонала.

В методическом плане большое значение имело подготовленное Е.А. Лужниковым первое издание учебника «Клиническая токсикология» для медицинских институтов (1982), предшествующее созданию кафедры, который позже был неоднократно переиздан (в 1994, 1999 гг., в соавторстве – в 2008 г.) [3, 4] и удостоен премии Правительства РФ (1999).

Непрерывное профессиональное образование по клинической токсикологии имеет ряд характерных особенностей, часть из которых была сформулирована нами ранее и остается актуальной на сегодняшний день. В том числе было отмечено, что по мере появления новых лекарств, а также сильнодействующих наркотических средств и психотропных веществ (сейчас это снотворные средства небарбитурового ряда, психодислептики, дизайнерские наркотики, синтетические каннабиноиды и др.) практически ежегодно появляются острые отравления этими препаратами, что требует их изучения и включения соответствующей информации в программу обучения.

Кроме того, интенсивное развитие в конце XX–начале XXI столетия новых методов детоксикации организма (гемосорбции, физио- и химиогемотерапии), изучение которых проводилось в основном сотрудниками токсикологической клиники НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (базы кафедры), также нашло непосредственное отражение в программе повышения квалификации врачей по клинической токсикологии, являясь наиболее коротким путем внедрения научных достижений в клиническую практику [5].

В последние годы возрастает также интерес к энтеральной детоксикации (кишечный лаваж, энтеросорбция) и энтеральной коррекции нарушенных показателей гомеостаза – методам, открывающим дальнейшие серьезные перспективы в области клинической токсикологии, сведения о которых заняли значительное место в преподавательском процессе.

В целом использование детоксикационных воздействий различного характера (форсированный диурез, сорбционно-диализная и энтеральная детоксикация, физико-химическая гемотерапия, кроме того, применение преформированных физических факторов) в составе реанимации и интенсивной терапии, а также для реабилитации больных предполагает приобретение определенных познаний относительно физико-химических и биологических процессов, способствующих

реализации положительного эффекта указанных методов.

Необходимо и понимание сути специальных параметров, характеризующих воздействие компонентов детоксикации на организм, так как целенаправленное изменение этих параметров (клиническая дозиметрия) дает возможность управления детоксикационной терапией и прогнозирования ее дальнейшего развития.

Для объективизации тяжести поражения организма при ОО и его реакции на проводимое лечение требуется учитывать не только содержание в биосредах экзогенных токсикантов, но и умение оценить значимость изменений основных показателей гомеостаза (гемореологических, иммунных, перекисного окисления крови, антиоксидантной защиты и т.п.) и, помимо того, быстро развивающихся на фоне их нарушений проявлений эндотоксикоза. В совокупности это составляет важнейшую часть клинической токсикометрии, обращение к которой позволяет существенно продвинуть вперед раскрытие патогенеза химических болезней и оптимизировать их лечение.

Следует отметить и важность формирования обучающимися профессиональных компетенций из смежных областей клинической медицины, – прежде всего реаниматологии, терапии, фармакологии, инфекционных болезней и др.

Приведенные выше особенности преподавания клинической токсикологии делают очень сложной задачей подбор преподавательского состава профильных кафедр ввиду необходимости для такой работы специальных познаний и опыта.

На кафедре вначале на территории СССР, а затем Российской Федерации была начата и продолжается активная работа по подготовке и повышению квалификации врачей-токсикологов, реаниматологов, терапевтов, педиатров, а в последнее время – и специалистов амбулаторно-поликлинического звена, а также преподавателей медицинских учреждений высшего и дополнительного профессионального образования.

Профессорско-преподавательский состав кафедры к моменту ее образования включал 3 профессора: Е.А. Лужников, руководитель научного отделения лечения ОО НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (далее – института), а также А.П. Воротынцев и Я.М. Луцкий. Учебно-методическую работу осуществляли сотрудники токсикологического отделения института – канд. мед. наук, доцент кафедры Т.В. Новиковская, а в качестве ассистентов – кандидаты мед. наук Ю.Н. Остапенко, А.Л. Муромов (позднее доценты кафедры) и Л.В. Ахтомова. Ю.Н. Остапенко в 2003 г. утвержден в ученом звании доцента, с 1986 г. – главный внештатный токсиколог ДЗ г. Москвы, а с 2006 г. – Минздрава РФ; организатор лечения

ОО на догоспитальном этапе, заслуженный врач РФ, лауреат премии МЧС России, долгое время – консультант Санитарной авиации РФ. С 1993 по 2016 гг. в разное время в должности профессора кафедры работали сотрудники института доктора мед. наук С.Г. Мусселиус, Ю.С. Гольдфарб, Г.Н. Суходолова, Н.М. Епифанова и С.И. Петров.

С 2016 г. кафедрой заведует проф. Юрий Семенович Гольдфарб – ученик академика Е.А. Лужникова, представитель его школы. В НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и РМАНПО он около 50 лет занимается вопросами клинической токсикологии (комплексная детоксикация, эндотоксикоз и реабилитация при ОО, медицинская электрохимия, медицина катастроф, история медицины), в том числе преподавая ее около 40 лет. Работал врачом выездной токсикологической бригады Станции скорой и неотложной медицинской помощи г. Москвы, имеет многолетний опыт консультанта Санитарной авиации РФ и информационно-токсикологической службы, внештатного эксперта Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Москвы. Автор около 580 публикаций, в том числе 9 книг, 7 изобретений и 52 учебно-методических работ. Изобретатель СССР (1988). Лауреат премии Мэри г. Москвы (1994). Активный участник разработки современных программ обучения по клинической токсикологии и внедре-

ния в учебный процесс дистанционных образовательных технологий (ДОТ).

Доцентами кафедры являются кандидаты мед. наук Н.Ф. Леженина, доцент Ю.Н. Остапенко – руководитель отдела развития федерального банка данных по острой химической патологии НПТЦ, его директор в 1994–2015 гг., и сотрудники института М.М. Поцхверия – заведующий ООСПР, А.В. Бадалян – заведующий отделением ОО, доктор мед. наук В.А. Маткевич – научный консультант отделения ООСПР, лауреат премии Мэри г. Москвы, и доктор биол. наук, специалист по клинической лабораторной диагностике доцент М.В. Белова. Ассистенты кафедры – кандидаты мед. наук С.И. Страхов, длительное время возглавлявший отделение лечения ОО ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, в настоящее время – врач этого отделения, и М.В. Карева, заведующая приемным отделением ООСПР (рис. 3).

Среди преподавательского состава кафедры – сотрудники со стажем работы в области клинической токсикологии более 20 лет, помимо научного, имеющие опыт работы в общей реаниматологии и составе выездных бригад скорой и неотложной медицинской помощи, а также в качестве внештатных судебно-медицинских экспертов и врачей-консультантов, участников создания профессионального стандарта «Врач-токсико-



Рис. 3. Профессорско-преподавательский состав кафедры клинической токсикологии РМАНПО
Справа налево: сидят доцент кафедры к.м.н., доцент Ю.Н. Остапенко, зав. кафедрой д.м.н., проф. Ю.С. Гольдфарб, доцент кафедры, зав. учебной частью к.м.н. Н.Ф. Леженина, доцент кафедры д.б.н., доцент М.В. Белова; стоят: доценты кафедры д.м.н. В.А. Маткевич, к.м.н. А.В. Бадалян, ассистент кафедры к.м.н. М.В. Карева, доцент кафедры к.м.н. М.М. Поцхверия

лог» и экспертов материалов для аккредитации врачей-токсикологов, дополнительных профессиональных программ и других образовательных документов.

Как видно, научный уровень и практический опыт кафедры достаточен для обеспечения должного качества педагогического процесса по всем его направлениям.

Учебно-методическая работа на кафедре в первые годы проводилась на основании унифицированной программы «Токсикология», что позволило в короткие сроки организовать специализацию по направлению «Токсикология клиническая». Однако недостатки этой программы, акцентированной преимущественно на теоретических знаниях, потребовали создания «Унифицированной программы последипломного обучения врачей по клинической токсикологии», начавшей действовать с 1990 г. В соответствии с современными требованиями [10а], с 2013 г. последующие программы переориентировались на совершенствование врачами имеющихся компетенций или приобретение новых с отражением конкретных результатов обучения и представлением оценочных материалов, а при составлении учебно-методических материалов стал использоваться Профессиональный стандарт «Врач-токсиколог» [11а].

В настоящее время при обучении на кафедре используются дополнительные профессиональные программы трудоемкостью 36, 72, 144 и 576 академических часов, предназначенные для повышения квалификации врачей-токсикологов, анестезиологов-реаниматологов лечебно-профилактических медицинских организаций (ЛПМО), в том числе детских, а также врачей скорой медицинской помощи, педиатров и терапевтов ЛПМО, преподавателей медицинских ВУЗ'ов и образовательных учреждений дополнительного профессионального образования. Имеются также программы ординатуры по специальности 31.08.03 «Токсикология» и аспирантуры по научной специальности 14.03.04 «Токсикология».

Наличие компьютерной информационно-поисковой токсикологической системы POISON и возможность демонстрации химико-токсикологической диагностики ОО на современном оборудовании химико-токсикологической лаборатории НИИ СП им. Н.В. Склифосовского дают дополнительную возможность совершенствовать умения и навыки обучающихся.

Таким образом, акценты в обучении в настоящее время смещаются с усвоения знаний на способность их реализации в конкретной ситуации, приобретения опыта деятельности, необходимого для выполнения трудовых функций врача-токсиколога, а в целом современные тенденции в системе образования характеризуются четким

представлением конечных целей с ориентацией на уровень и качество обучения.

Создавшаяся эпидемиологическая ситуация нашла отражение в изменениях организации учебного процесса кафедры. В настоящее время преподавание ведется в форме дистанционного обучения, своевременный переход к которому стал возможным благодаря мероприятиям, предварительно проведенным в этом направлении, и появлению нормативно-правовых документов, предусматривающих возможности реализации образовательных программ с применением электронного обучения и ДОТ [12а–17а]. При этом в сфере дополнительного профессионального образования не предусмотрен перечень образовательных программ, при реализации которых не допускается применение исключительно электронного обучения, ДОТ [14а].

Путем ДОТ обучающиеся получают преимущественно знания, а для формирования умений и навыков используется кейсовая технология, основанная на представлении учащимся информационно-образовательных ресурсов в виде специализированных наборов учебно-методических комплексов, предназначенных для самостоятельного изучения заданий и формирования обучающимися обоснованных ответов с использованием различных видов электронных носителей. Применение указанной методики обучения дает возможность моделировать конкретную клиническую ситуацию «у постели больного» и служит достаточно адекватной заменой практическим занятиям, позволяя также решать задачи в области редких видов ОО.

Дистанционная форма обучения осуществляется на кафедре в виртуальной комнате на интернет-платформе «Mind Russia», при этом выполняются видео- и аудиотрансляция речи лектора, представление слайдового материала и ведется текстовое общение между участниками и преподавателем. Указанный программный продукт оснащен модулем проведения опросов, имеет также функцию аудио- и видеозаписи лекций и вебинаров и другие сервисные возможности.

На наш взгляд, к принципиальному преимуществу ДОТ относится его независимость от местонахождения обучаемых, а также возможность общения с их неограниченным количеством, при необходимости – повторения материала в записи; обучающиеся имеют, кроме того, возможность самостоятельной работы с дистанционными модулями. Указанная форма обучения позволяет легко актуализировать учебные материалы и оценочные средства, представленные в виртуальной комнате. Недостатками такого способа обучения являются отсутствие достаточно полного контакта со слушателями, особенно эмоционального,

и риск возникновения технических проблем в ходе занятий.

В условиях пандемии Covid-19 отмечен также рост познавательной и творческой активности слушателей, готовности к самообразованию, что подтверждается увеличением частоты обращений обучающихся к материалам, которыми располагает кафедра, также представленным на платформе «Mind Russia». На кафедре были подготовлены учебные материалы по вопросам эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики Covid-19, в том числе его дифференциальной диагностики с ОО.

Всего сотрудниками кафедры издано более 60 методических работ.

С момента образования кафедры преподавание происходит не только на ее лечебной базе, но и на базах других стационаров, имевших в своем составе токсикологические и реанимационные подразделения, в том числе в виде уже упомянутых выше выездных циклов, дающих возможность повышения квалификации, а с конца 90-х годов XX в. – и сертификации обучаемых. Всего их проведено около 30 – в городах как бывшего СССР, так и РФ (Вильнюс, Череповец, Самара, Воронеж, Днепропетровск, Тольятти, Чебоксары, Волгоград, Белгород, Екатеринбург, Пенза, Кызыл, Омск, Липецк, Ставрополь и др.).

За время работы кафедры на ней обучено около 5000 специалистов.

Необходимо особо отметить, что, по нашим сведениям, преподавание клинической токсикологии в качестве единственного предмета в настоящее время ведется только на одноименной кафедре РМАНПО, упоминаемой в этой статье.

Кроме того, кафедрой осуществляется консультативная, диагностическая, лечебная и научная работа. В связи с поступлением в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского больных с новой коронавирусной инфекцией Covid-19, в том числе в ООСПР, с участием сотрудников кафедры осуществляется ее дифференциальная диагностика, проведение первоначальных лечебных мероприятий и перевод пациентов в специализированный госпиталь для лечения этой патологии.

На кафедре клинической токсикологии РМАНПО с самого начала ее образования проводится большая научная работа. В том числе при кафедре с момента ее создания и до 2013 г. функционировала научная группа ЦНИЛ ЦОЛИУВ, занимавшаяся вопросами детоксикации организма при ОО, а также изучением их новых форм. В ее составе на должностях научных сотрудников работали Г.Н. Суходолова, канд. мед. наук М.П. Вавилов, канд. фарм. наук Ж.А. Лисовик, Л.А. Коваленко и А.С. Киселев.

За прошедшие годы сотрудниками кафедры опубликовано более 1000 научных работ, посвя-

щенных актуальным вопросам клинической токсикологии – изучению новых нозологических форм и токсикологических синдромов ОО (кардиотоксического эффекта, поражения ЦНС, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, печени и почек, эндотоксикоза и вторичного иммунодефицита) [6–16], клинической токсикометрии [17], проблем комплексной детоксикации организма с использованием эфферентных (сорбционно-диализной и энтеральной) и физико-химических методов детоксикации организма [18–24], а также токсикологии детского возраста [25, 26, 46]. Изучаются возможности медицинской реабилитации, энтеральной коррекции нарушений гомеостаза, совершенствования лабораторной диагностики ОО, организации токсикологической службы и другие вопросы, касающиеся ОО [27–33]. Проведены приоритетные исследования в области медицинской электрохимии [34–36]. Уделено внимание использованию многомерных методов статистического анализа полученного материала [37–38]. Изучались вопросы, касающиеся оказания медицинской помощи при массовых отравлениях [39–41]. Разрабатываются исторические аспекты клинической токсикологии [1, 2, 42, 48, 49]. Подготовлены руководства и справочники по клинической токсикологии, в чем активное участие приняли сотрудники кафедры [43–46]. Среди них следует особо отметить первое в нашей стране Национальное руководство по медицинской токсикологии под редакцией академика РАМН Е.А. Лужникова, созданное с участием ведущих специалистов Санкт-Петербурга и Екатеринбурга и содержащее наиболее полные современные сведения по различным аспектам ОО [47].

В значительной степени благодаря научным исследованиям сотрудников кафедры сформировалась научная школа академика РАН Е.А. Лужникова, наиболее представительная и крупная в области клинической токсикологии [48, 49].

При консультации и руководстве сотрудников кафедры подготовлены 17 докторов и 65 кандидатов наук. Также, работая на кафедре, повысили свой научный статус Г.Н. Суходолова, последовательно ставшая кандидатом, доктором мед. наук, профессором, С.И. Петров, М.В. Белова и А.В. Бадалян, защитившие докторские диссертации, и доктор мед. наук Ю.С. Гольдфарб, утвержденный в ученом звании профессора.

Результаты исследований, проведенных с участием сотрудников кафедры, доложены на I Всесоюзном, всех 4 съездах токсикологов России и 27 конференциях Московского городского общества гемафереза, юбилейной конференции, посвященной 55-летию токсикологического отделения института; они неоднократно представлялись на съездах реаниматологов и анестезиологов России, Белоруссии и Украины, конгрессах

«Здоровье столицы» и «Человек и лекарство», а также на научных форумах, включая зарубежные, по вопросам экстракорпоральной детоксикации, патологии органов дыхания, нефрологии, иммунологии, психиатрии, гипербарической оксигенации, эндогенных интоксикаций, педиатрии, судебной и лабораторной медицины и др.

До 2010 г. кафедра активно участвовала в организации 6 московских городских конференций, посвященных актуальным вопросам ОО.

В последние годы большое значение имеет участие сотрудников кафедры в работе съездов (Москва, 2012, 2013, 2016 и 2018 гг.) и конференций (Суздаль, 2016, Казань, 2017, Рязань, 2019, Владикавказ, 2019, Москва, 2020), организуемых научно-практическим обществом врачей неотложной медицины. Это позволило значительно шире представить результаты научных исследований кафедры в рамках профильных секций, секций по анестезиологии-реаниматологии и др. Всего на их заседаниях сотрудниками кафедры было сделано более 20 научных докладов, а в материалах упомянутых выше научных мероприятий опубликовано более 80 научных работ. Важно, что большая часть этих мероприятий проводилась с аккредитацией как образовательных в рамках системы непрерывного медицинского образования, в том числе по специальности «токсикология». Это значительно повышало интерес к ним специалистов.

В последнее время в работе кафедры согласно концепции непрерывного профессионального образования [18а] для реализации конкретных целей дополнительного профессионального медицинского образования особое внимание уделяется научно-практическим мероприятиям, проводимым с 2015 г. совместно с сотрудниками токсикологического отделения НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, главным токсикологом МЗ РФ и ДЗ г. Москвы и членами Межрегиональной благотворительной общественной организации «Ассоциация клинических токсикологов» – в целях повышения познавательных потребностей врачей-токсикологов и других специалистов. Организация 6 таких мероприятий по актуальным тематикам привлекла более 1300 участников из 23 регионов РФ, преимущественно из Москвы и Московской области. Основными профилями специалистов, участвующих в этих мероприятиях, были токсикология, анестезиология-реаниматология и скорая медицинская помощь. Кроме того, в них приняли участие врачи медицины катастроф, трансфузиологи, педиатры, неврологи, психиатры, наркологи, а также врачи амбулаторно-поликлинического звена и судебно-медицинской экспертизы, преподавательский и административный состав лечебных и образовательных медицинских учреждений.

При этом только в последней конференции, проведенной октябре 2020 г. уже в дистанционном режиме, участвовали более 700 специалистов, то есть свыше половины всей аудитории за указанный период. Характерно, что в этом мероприятии смогли принять участие специалисты из 22 регионов страны, в то время как во всех предыдущих – всего из 7. Это подтверждает указанное выше одно из наиболее важных преимуществ ДОТ.

При анализе итогов научно-практических мероприятий выявлены увеличение численности участников и возрастающий интерес к ним врачей как стационаров, так и амбулаторно-поликлинического звена, что послужило трансформации формата научно-практического семинара в научно-практическую конференцию.

Согласно анкетированию участников, рассматриваемые проблемы затрагивали профессиональные интересы 87% из них. При направленности данной формы подготовки врачей в большей степени на совершенствование теоретических аспектов образования включение начального и итогового тестирования стимулировало познавательные потребности участников в освоении знаний для решения актуальных практических задач. Подробные данные на этот счет опубликованы нами ранее [50].

Заключение. Проведенный исторический анализ деятельности кафедры клинической токсикологии РМАНПО позволил определить ключевые точки, способствующие ее успешной деятельности в подготовке кадров клинических токсикологов в масштабе страны. Ими, на наш взгляд, являются следующие:

- многолетняя работа кафедры на мощной клинической базе многопрофильного научно-исследовательского медицинского учреждения – НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, дающая возможность быстрого профессионального и научного роста сотрудников кафедры благодаря получению ими передовых знаний и опыта;
- поступление в институт большого количества больных с различными отравлениями, включая их редкие формы, обеспечивающее тематическую полноту преподавания;
- в течение длительного времени, и, особенно, в период становления кафедры – единоначалие в руководстве токсикологическим отделением НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского и кафедрой клинической токсикологии РМАНПО в лице Е.А. Лужникова – яркого представителя современного поколения клинических токсикологов, обладавшего уникальными синтетическими знаниями и опытом в своей профессии, которые он непрерывно пополнял и успешно увязывал в научной, практической и педагогической деятельности кафедры;

- создание кафедры клинической токсикологии вслед за началом формирования наиболее крупной в стране научной школы академика РАН Е.А. Лужникова и сохранение педагогического процесса в рамках этой школы, что определяло и продолжает определять научно-педагогическую политику кафедры, последовательность и преемственность в указанных выше направлениях ее работы;

- благодаря существованию научной школы академика РАН Е.А. Лужникова – создание условий для интенсивной подготовки научных кадров, и, в силу этого, проведение сотрудниками кафедры большого объема научных исследований, позволивших получить новаторские фундаментально-прикладные результаты. Это способствовало разработке новых медицинских технологий обследования, лечения и реабилитации токсикологических больных и участию мно-

гих сотрудников кафедры в подготовке базовых научных изданий в области клинической токсикологии;

- высокий профессиональный уровень сотрудников кафедры, позволяющий им применять современные методы преподавания и адаптировать его к реалиям сегодняшнего дня, в том числе используя, помимо выездных циклов, дистанционные обучающие технологии. Это дает возможность значительно увеличить количество обучающихся и расширить географию обучения;

- тесное взаимодействие с научными обществами (Межрегиональная благотворительная общественная организация «Ассоциация клинических токсикологов» и Научно-практическое общество врачей неотложной медицины), в рамках концепции непрерывного профессионального образования способствующее существованию расширению возможностей новых методов обучения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Хубутия М.Ш., Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Богопольский П.М. Клиническая токсикология в России. Исторические аспекты. М.: Медпрактика-М; 2017.
- Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Слепцов В.И., Петриков С.С., Остапенко Ю.Н., Поцхверия М.М. Создание основ службы неотложной клинической токсикологии в России. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2020; 9(3):468-483.
- Лужников Е.А. Клиническая токсикология: учеб. пособие. М.: Медицина; 1982.
- Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Клиническая токсикология: учебник. 4-е изд., перераб. и дополн. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н., Суходолова Г.Н. Современные достижения клинической токсикологии и последипломное образование. В кн.: Последипломное медицинское образование на современном этапе. М.: Изд. дом М-Вести; 2000:146-152.
- Лужников Е.А., Новиковская Т.В., Лисовик Ж.А. Поиски специфической терапии при острых отравлениях дихлорэтаном. Медицина труда и промышленная экология. 1989; (6):37-38.
- Лужников Е.А., Ильашенко К.К., Гольдфарб Ю.С., Епифанова Н.М., Суходолова Г.Н., Остапенко Ю.Н. и др. Клиника, диагностика и лечение острых отравлений лепонексом и финлепсином: методич. рекомендации № 8. М.: Департамент здравоохранения, 2004.
- Лужников Е.А., Савина А.С., Галанкина И.Е. Токсическое поражение сердца при острых отравлениях химической этиологии. Кардиология, 1986; 5:5-11.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Леженина Н.Ф., Ильашенко К.К., Суходолова Г.Н., Петров С.И. и др. Диагностика и лечение токсикогапосической энцефалопатии при отравлениях веществами психотропного действия: методич. рекомендации № 20. М.: Департамент здравоохранения, 2006.
- Леженина Н.Ф., Лужников Е.А. Клиническая эффективность ацизола при токсикогапосической энцефалопатии. Микроэлементы в медицине. 2010; 11(1):57-60.
- Коваленко Л.А., Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., Бадалян А.В. Сравнительная оценка функционального состояния центральной нервной и дыхательной систем в токсикогенной фазе острых отравлений барбитуратами у детей и взрослых. В кн.: Эффективность состояния и организация токсикологической службы Уральского Федерального Округа в совершенствовании оказания помощи больным с острыми отравлениями по клинич. токсикологии с междунар. участием (Екатеринбург, 19-20 сентября 2013 г.). Екатеринбург: изд-во УГМУ, 2013:125-129.
- Волков С.В., Ермолов А.С., Лужников Е.А. Химические ожоги пищевода и желудка (эндоскопическая диагностика и лазеротерапия). М.: Медпрактика-М, 2005.
- Шиманко И.И., Мусселиус С.Г. Острая печеночно-почечная недостаточность. – М.: Медицина, 1993.
- Вавилов М.П., Воротыцев А.П., Лужников Е.А., Назарова Е.К. Неспецифический лейкоцитоз in vivo как тест сравнительной цитотоксичности низкомолекулярных незлектролитов. Булл. эксп. биол. и мед. 1995; (2):174-176.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марулов А.М. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях. М.: БИНОМ; 2008.
- Леженина Н.Ф., Лужников Е.А., Ермохина Т.В., Боровкова Н.В., Лисовик Ж.А., Ельков А.Н. Значение иммунологических показателей в диагностике токсико-гипосической энцефалопатии при острых отравлениях веществами нейротоксического действия. Токсикол. вестн. 2009; 1(94):8-11.
- Дагаев В.Н., Искандаров А.И., Лужников Е.А., Горин Э.Э., Лисовик Ж.А. Экспертные критерии степени тяжести химической травмы при острых отравлениях ФОИ. Суд.-мед. экспертиза. 1990; (1):16-17.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. Детоксикационная терапия (руководство). СПб: Лань; 2000.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиотерапия острых отравлений. М.: Медпрактика-М; 2002.
- Петров С.И. Применение гипохлорита натрия в комплексном лечении острых отравлений амитриптилином. Токсикол. вестн. 2003; (3):29-34.
- Маткевич В.А. Сравнительная оценка эффективности методов энтеральной детоксикации организма на примере острого перорального отравления амитриптилином. Токсикол. вестн. 2007; (2):29-34.
- Маткевич В.А., Лисовик Ж.А., Лужников Е.А., Александровский В.Н. Токсикокинетика фосфорорганических инсектицидов при острых пероральных отравлениях и рациональная тактика детоксикации организма. Токсикол. вестн. 2010; (6):6-10.
- Маткевич В.А., Лужников Е.А., Белова М.В., Евдокимова Н.В., Сыромятникова Е.Д., Курилкин Ю.А. Роль кишечной транслокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2015; (4):16-21.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Бадалян А.В. Детоксикационная терапия острых отравлений химической этиологии на современном этапе (лекция). Токсикол. вестн. 2014; (3):9-17.
- Суходолова Г.Н., Лужников Е.А. Токсическое поражение сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях у детей. М.: Медпрактика-М, 2002.
- Коваленко Л.А., Суходолова Г.Н., Страхов С.И., Симанов А.А. Проблема острых отравлений химической этиологии детского населения г. Москвы. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 92(5):59-62.
- Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ельков А.Н., Красильников А.М. Проблема реабилитации при острых отравлениях химической этиологии. Анестезиол. и реаниматол. 2008; (6):39-41.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ильашенко К.К., Бадалян А.В., Белова М.В., Ельков А.Н., Маткевич В.А. и др. Реабилитация больных при острых отравлениях: методич. рекомендации № 17. М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2013.
- Маткевич В.А., Поцхверия М.М., Гольдфарб Ю.С., Симонова А.Ю. Наруше-

ния параметров гомеостаза при острых отравлениях и пути их коррекции. Токсикол. вестн. 2018; (3, 150):18-26.

30. Лисовик Ж.А., Леженина Н.Ф., Ливанов А.С., Белова М.В., Суходолова Г.Н., Лужников Е.А. Использование автоматических анализаторов в диагностике острых отравлений лекарственными и наркотическими средствами. Токсикол. вестн. 2005; (2):2-5.

31. Е.А. Лужников, А.Л. Муромов. Специализированная помощь при острых отравлениях. В кн.: Основы организации экстренной специализированной медицинской помощи: руководство для врачей / под ред. Б.Д. Комарова. М.: Медицина, 1986; (10):235-247.

32. Остапенко Ю.Н. Диагностика и особенности лечения острых отравлений на догоспитальном этапе (лекция). М.: Центральный ордена Ленина институт усовершенствования врачей, 1989.

33. Остапенко Ю.Н., Хонелидзе Р.С., Литвинов Н.Н. Организация работы центров (отделений) острых отравлений по внедрению современных лечебно-диагностических и информационных технологий: метод. указания № 2003/57; Гос. договор с МЗ РФ № 977-Д от 19.12.2002. М.: МЗ РФ, ИКТЦ; 2003.

34. Гольдин М.М., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Матюшкин В.А., Зимина Л.Н. и др. Электрхимическая управляемая гемосорбционная детоксикация. Анестезиол. и реаниматол. 1998; (6):12-15.

35. Способ детоксикации организма. Гольдин М.М., Гольдфарб Ю.С., Кудрявцев В.Н., Курилкин Ю.А., Курчев И.Н., Лужников Е.А., Мартынов А.К., Мусселиус С.Г., Найда Н.Н., Сергиенко В.И., Ярлыков М.М. Пат. на изобр. РФ № 2133611. Приор. от 22.06.98 по заявке на изобр. № 2133611; Оп. 27.07.99 г.

36. Goldin Mark M., Blanchard G.J., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldfarb Yu.S., Volkov A.G., Goldin Mikhail M. Redox potential (ORP) measurement in aqueous solutions and biological media / The 212th Electrochemical Society Meeting, Washington DC, October 7-12, 2007; Abs. 0815.

37. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Боровкова Н.В.,

Клычкинова Е.В. Использование факторного анализа для оценки эффективности лечения острых отравлений на этапе реабилитации. Токсикол. вестн. 2017; (6):17-30.

38. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Поцхверия М.М., Годков М.А., Ельков А.Н., Биткова Е.Е. и др. Использование кластерного анализа для оценки эффективности реабилитационного лечения острых отравлений. Токсикол. вестн. 2018; 3(150):2-17.

39. Остапенко Ю.Н. Система токсикологической информации и ее использование в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций. В кн.: Бонитенко Ю.Ю., Никифоров А.М. Чрезвычайные ситуации химической природы (химические аварии, массовые отравления; медицинские аспекты). СПб: Гиппократ, 2004: 223-248.

40. Простакишин Г.П., Воронцов И.В., Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Остапенко Ю.Н. и др. Организация медицинской помощи населения при химических авариях: руководство. М.: ВЦМК «Защита», 2004.

41. Простакишин Г.П., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н., Сарманов С.Х., Газиев Г.А., Ахметов И.Р. Экстренная медицинская помощь при ингаляционных поражениях токсичными веществами: учебное пособие для врачей. М.: ФГБУ ВЦМК «Защита»; 2017.

42. Лужников Е.А., Кабанова С.А., Гольдфарб Ю.С., Богопольский П.М., Остапенко Ю.Н., Маткевич В.А., Белова М.В. К периодизации истории клинической токсикологии в России. Токсикол. вестн. 2015; (5):2-9.

43. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2000.

44. Неотложная терапия острых отравлений и эндотоксикозов: Справочник (п/ред. Е.А. Лужникова). М.: Медицина, 2001.

45. Лужников Е.А. (ред.) Неотложная клиническая токсикология (руководство

для врачей). М: Медпрактика-М; 2007.

46. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Педиатрическая клиническая токсикология. Ростов-на-Дону: Феникс; 2013.

47. Лужников Е.А. (ред.) Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.

48. Хубутия М.Ш., Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Богопольский П.М., Поцхверия М.М. Становление и развитие научной школы академика РАН Е.А. Лужникова. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 6(3):271-279.

49. Петриков С.С., Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А. Научные школы НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. М.: НПО ВНИИ, НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ, 2018.

50. Леженина Н.Ф., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н., Астанина С.Ю., Страхов С.И., Суходолова Г.Н. и др. Обучающая роль научно-практических мероприятий по специальности «Токсикология». Педагогика профессионального медицинского образования: научно-методический электронный журнал. 2019; (1). - URL: <http://www.profmedobr.ru/articles/obuchajushhaja-rol-nauchno-prakticheskikh-meropriyatij-po-specialnosti-toksikologija/> Дата обращения 14.12.2020 г.

УКАЗАТЕЛЬ НОРМАТИВНО-ПРАВОВЫХ ДОКУМЕНТОВ

1а. Приказ Мингорздравотдела № 425 от 04.11.1962 г. «Об организации центра по борьбе с острыми отравлениями» (ЦГА г. Москвы, ф. Р-552, оп. 3, д. 1165, л. 115-117).

2а. Приказ МЗ РФ (РСФСР) № 70 от 26.03.1970 г. «О мерах по дальнейшему укреплению токсикологической службы органов здравоохранения Российской Федерации».

3а. Приказ МЗ СССР № 1598 от 12.12.1985 г. «О мерах по дальнейшему развитию и совершенствованию специализированной медицинской помощи при острых отравлениях».

4а. Приказ МЗ РФ № 319 от 07.12.1992

г. «О создании информационно-консультативного токсикологического центра Минздрава Российской Федерации».

5а. Приказ ректора ЦОЛИУВ № 64 от 25.02.1972 г. о создании курса бытового токсикологии при военной кафедре института (РГАНТД, ф. 71, оп. 1-6, д. 829, л. 133).

6а. Указание Главного управления учебных заведений Минздрава СССР № 15-13/38 от 30.03.1973 г. (РГАНТД, ф. 71, оп. 2-6, д. 3, л. 17).

7а. Приказ ректора ЦОЛИУВ № 104 от 05.04.1973 г. о переводе курса токсикологии бытовых химических веществ на кафедру радиационной гигиены (РГАНТД, ф. 71, оп. 2-6, д. 3, л. 17).

8а. Приказ ректора ЦОЛИУВ № 439 от 30.10.1985 г. об организации кафедры клинической токсикологии в ЦОЛИУВ врачей (РГАНТД, ф. 71, оп. 2-6, д. 472, л. 28-29).

9а. Приказ МЗ СССР № 704 от 19.06.1984 г. «Об организации кафедры в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей» (РГАНТД, ф. 71, оп. 2-6, д. 472, л. 30).

10а. Приказ Минобрнауки № 499 от 01.07.2013 г. «Об утверждении Порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам».

11а. Приказ Минтруда России № 141н от 11.03.2019 г. «Об утверждении профессионального стандарта Врач-токсиколог» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.04.2019 г., № 54304).

12а. Приказ ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России № 83 от 20.03.2020 г. «Об организации образовательного процесса в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в связи с профилактическими мерами, связанными с угрозой распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019».

13а. Приказ ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России № 198 от

24.08.2020 г. «Об организации образовательного процесса в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России в период с 1 сентября по 31 декабря 2020 г.

14а. Федеральный закон № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 г. Российской Федерации. Принят Государственной Думой 21.12.2012 г. Одобрен Советом Федерации 26.12.2012 г.

15а. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации № 499 от 01.07.2013 г. «Об утверждении порядка организации и осуществления образовательной деятельности по дополнительным профессиональным программам».

16а. Приказ Министерства образования и науки Российской Федерации № 816 от 23.08.2017 г. «Об утверждении порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ».

17а. Приказ ректора ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России № 231 от 13.08.2018 г. «Об утверждении Положения об использовании электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации».

18а. Приказ Минздрава России № 926 от 21.11.2017 г. «Об утверждении Концепции развития непрерывного медицинского и фармацевтического образования в Российской Федерации на период до 2021 года».

REFERENCES:

1. Khubutiya M.Sh., Gol'dfarb Yu.S., Kabanova S.A., Bogopol'skiy P.M. Clinical toxicology in Russia. Historical aspects. Moscow: Medpraktika-M; 2017 (in Russian).

2. Gol'dfarb Yu.S., Kabanova S.A., Sleptsov V.I., Petrikov S.S., Ostapenko Yu.N., Potshkveriya M.M. Creation of Foundations for Emergency Clinical Toxicology Service in Russia. Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care. 2020; 9(3): 468-483 (in Russian). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-468-483>.

3. Luzhnikov E.A. Clinical toxicology: textbook. Moscow: Meditsina; 1982 (in Russian).

4. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Clinical toxicology: textbook. 4th ed., reprint, and supplement. M.: LLC "Medical Information Agency"; 2008 (in Russian).

5. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Ostapenko Yu.N., Sukhodolova G.N. Modern achievements in clinical toxicology and postgraduate education. In: Postgraduate medical education at the present stage. Moscow: Publishing house M-Vesti; 2000:146-152 (in Russian).

6. Luzhnikov E.A., Novikovskaya T.V., Lisovik Zh.A. Search for specific therapy in acute dichloroethane poisoning. Occupational medicine and industrial

ecology. 1989; (6): 37-38 (in Russian).

7. Luzhnikov E.A., Ilyashenko K.K., Gol'dfarb Yu.S., Epifanova N.M., Sukhodolova G.N., Ostapenko Yu.N., etc. Clinic, diagnosis and treatment of acute poisoning with leponex and finlepsin. Department of Health, 2004 (in Russian).

8. Luzhnikov E.A., Savina A.S., Galankina I.E. Toxic heart damage in acute poisoning of chemical etiology. Cardiology, 1986; 5:5-11 (in Russian).

9. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Lezhenina N.F., Ilyashenko K.K., Sukhodolova G.N., Petrov S.I., etc. Diagnosis and treatment of toxic-hypoxic encephalopathy in cases of poisoning with psychotropic substances: method. recommendations No. 20. Moscow: Department of Health, 2006 (in Russian).

10. Lezhenina N.F., Luzhnikov E.A. Clinical efficiency of apizol in toxic hypoxic encephalopathy. Trace elements in medicine. 2010; 11(1):57-60 (in Russian).

11. Kovalenko L.A., Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N., Badalyan A.V. Comparative assessment of the functional state of the central nervous and respiratory systems in the toxicogenic phase of acute barbiturate poisoning in children and adults. In: Effectiveness of the state and organization of the toxicological service

of the Ural Federal District in improving the provision of assistance to patients with acute poisoning: collection of works of the second scientific conference. UFD on clinical toxicology with internet. participation (Yekaterinburg, September 19-20, 2013). Yekaterinburg: UGMU Publishing House, 2013:125-129 (in Russian).

12. Volkov S.V., Ermolov A.S., Luzhnikov E.A. Chemical burns of the esophagus and stomach (endoscopy, diagnostics and laser therapy). M.: Medpraktika-M, 2005 (in Russian).

13. Simanko I.I., Musselius S.G. Acute renal and hepatic failure. - M.: Medicine, 1993 (in Russian).

14. Vavilov M.P., Vorotyntsev P.A., Luzhnikov E.A., Nazarova E.K. Nonspecific leucocytosis in vitro as a test of the comparative cytotoxicity of low-molecular-electrolytes. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 1995; (2): 174-176 (in Russian).

15. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Marupov A.M. Endotoxemia in acute exogenous poisoning. Moscow: BINOM; 2008 (in Russian).

16. Lezhenina N.F., Luzhnikov E.A., Ermokhina T.V., Borovkova N.V., Lisovik Zh.A., El'kov A.N. Significance of immunological parameters in the

diagnosis of toxic hypoxic encephalopathy in acute poisoning with neurotoxic substances. Toxicological Review. 2009; 1(94):8-11 (in Russian).

17. Dagaev V.N., Iskandarov A.I., Luzhnikov E.A., Gorin E.E., Lisovik Zh.A. Expert criteria for the severity of chemical trauma in acute poisoning FOL. Court. - medical expertise. 1990; (1): 16-17 (in Russian).

18. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Musselius S.G. Detoxification therapy (manual). Saint Petersburg: Lan; 2000 (in Russian).

19. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S. Physiotherapy of acute poisoning. M.: Medpraktika-M; 2002 (in Russian).

20. Petrov S.I. Use of sodium hypochlorite in the complex treatment of acute poisoning with amitriptyline. Toxicological Review. 2003; (3): 29-34 (in Russian).

21. Matkevich V.A. Comparative evaluation of the effectiveness of methods of enteral detoxification of the body on the example of acute oral poisoning with amitriptyline. Toxicological Review. 2007; (2): 29-34 (in Russian).

22. Matkevich V.A., Lisovik Zh.A., Luzhnikov E.A., Alexandrovsky V.N. Toxicokinetics of organophosphorus insecticides in acute oral poisoning and rational detoxification tactics. Toxicological

- Review. 2010; (6): 6–10 (in Russian).
- 23. Matkevich V.A., Luzhnikov E.A., Belova M.V., Evdokimova N.V., Syromyatnikova E.D., Kurilkin Yu.A.** Role of intestinal translocation in the genesis of endotoxemia in acute poisoning and the detoxification effect of intestinal lavage. *N.V. Sklifovsky Journal "Emergency medical care"*. 2015; (4): 16–21 (in Russian).
- 24. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Badalyan A.V.** Detoxification therapy of acute poisoning of chemical etiology at the present stage (lecture). *Toxicological Review*. 2014; (3): 9–17 (in Russian).
- 25. Sukhodolova G.N., Luzhnikov E.A.** Toxic damage of the cardiovascular system in acute poisoning in children. Moscow: Medpraktika-M, 2002 (in Russian).
- 26. Kovalenko L.A. Sukhodolova G.N., Strakhov S.I., Simakov A.A.** Problem of acute poisoning of the chemical etiology in children's population of Moscow. *Pediatrics*. The journal named after G.N. Speransky. 2013; 92(5): 59–62 (in Russian).
- 27. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., Luzhnikov E.A., El'kov A.N., Krasilinikov A.M.** Problem of rehabilitation in acute poisoning of chemical etiology. *Anesthesiology and resuscitation*. 2008; (6): 39–41 (in Russian).
- 28. Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Ilyashenko K.K., Badalyan A.V., Belova M.V., El'kov A.N., Matkevich V.A., etc.** Rehabilitation of patients with acute poisoning: methodic. Recommendations No. 17. M.: N. V. Sklifovsky Research Institute of SP, 2013 (in Russian).
- 29. Matkevich V.A., Potshkveriya M.M., Gol'dfarb Yu.S., Simonova A.Yu.** Violations of homeostasis parameters in acute poisoning and ways of their correction. *Toxicological Review*. 2018; (3, 150): 18–26 (in Russian).
- 30. Lisovik Zh.A., Lezhenina N.F., Livanov A.S., Belova M.V., Sukhodolova G.N., Luzhnikov E.A.** Use of automatic analyzers in the diagnosis of acute poisoning with medicinal and narcotic drugs. *Toxicological Review*. 2005; (2): 2–5 (in Russian).
- 31. Luzhnikov E.A., Muromov A.L.** Specialized care for acute poisoning. In: *Fundamentals of the organization of emergency specialized medical care: a guide for doctors* / ed. by B.D. Komarov. M.: Meditsina, 1986; (10): 235–247 (in Russian).
- 32. Ostapenko Yu.N.** Diagnosis and treatment of acute poisonings in the prehospital phase (lecture). M.: Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies, 1989 (in Russian).
- 33. Ostapenko Yu.N., Dzhanelidze R.S., Litvinov N.N.** Organization of the work centers (offices) of acute poisoning in the introduction of modern diagnostic, therapeutic, and information technologies: method. instructions No. 2003/57; State contract with the Ministry of Health of the Russian Federation No. 977-D of 19.12.2002. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, ICTC; 2003 (in Russian).
- 34. Goldin M.M., Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Matyushkin V.A., Zimina L.N., etc.** Electrochemically controlled hemosorption detoxification. *Anesthesiology and resuscitation*. 1998; (6): 12–15 (in Russian).
- 35. Method of detoxification of the body.** Goldin M.M., Gol'dfarb Yu.S., Kudryavtsev V.N., Kurilkin Yu.A., Kurchev I.N., Luzhnikov E.A., Martynov A.K., Musselius S.G., Naida N.N., Sergienko V.I., Labelkov M.M. Pat. RF No. 2133611. Prior. from 22.06.98 on the application for the invention No. 2133611; Op. 27.07.99 (in Russian).
- 36. Goldin M. M., Blanchard G.J., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Gol'dfarb Yu.S., Volkov A.G., Goldin M. M.** Redox potential (ORP) measurement in aqueous solutions and biological media. / The 212th Electrochemical Society Meeting, Washington DC, October 7–12, 2007; Abs. 0815.
- 37. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E., Borovkova N.V., Klychnikova E.V.** Use of factor analysis to assess the effectiveness of treatment of acute poisoning at the rehabilitation stage. *Toxicological Review*. 2017; (6): 17–30 (in Russian).
- 38. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., Potshkveriya M.M., Godkov M.A., El'kov A.N., Bitkova E.E., etc.** Using cluster analysis to evaluate the effectiveness of rehabilitation treatment of acute poisoning. *Toxicological Review*. 2018; 3(150): 2–17 (in Russian).
- 39. Ostapenko Yu.N.** System of toxicological information and its use in the elimination of the consequences of emergency situations. In: Bonitenko Yu.Yu., Nikiforov A.M. *Emergency situations of chemical nature (chemical accidents, mass poisoning; medical aspects)*. St. Petersburg: Hippocrates, 2004: 223–248 (in Russian).
- 40. Prostakishin G.P., Vorontsov I.V., Gol'dfarb Yu.S., Luzhnikov E.A., Ostapenko Yu.N., etc.** Organization of medical support of the population in case of chemical accidents: manual. M.: Protection; 2004 (in Russian).
- 41. Prostakishin G.P., Gol'dfarb Yu.S., Ostapenko Yu.N., Sarmanaev S.H., Gaziyev G.A., Akhmetov R.I.** Emergency medical help if inhaled lesions of toxic substances: a training manual for doctors. M.: Protection; 2017 (in Russian).
- 42. Luzhnikov E.A., Kabanova S.A., Gol'dfarb Yu.S., Bogopolsky P.M., Ostapenko Yu.N., Matkevich V.A., Belova M.V.** On the periodization of the history of clinical toxicology in the Russian Federation. *Toxicological Review*. 2015; (5): 2–9 (in Russian).
- 43. Luzhnikov E.A., Kostomarova L.G.** Acute poisoning: a guide for doctors. 2nd ed., reprint. Moscow: Meditsina, 2000 (in Russian).
- 44. Urgent therapy of acute poisoning and endotoxiosis: A reference book** (ed. by E.A. Luzhnikov). Moscow: Meditsina, 2001 (in Russian).
- 45. Luzhnikov E.A.** (ed.) *Emergency clinical toxicology (a guide for doctors)*. M.: Medpraktika-M; 2007 (in Russian).
- 46. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N.** Pediatric clinical toxicology. Rostov-on-Don: Feniks; 2013 (in Russian).
- 47. Luzhnikov E.A.** Medical toxicology: national leadership. M.: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian).
- 48. Khubutiya M.Sh., Gol'dfarb Yu.S., Kabanov S.A., Bogopolskiy P.M., Potshkveriya M.M.** Formation and development of the scientific school of academician E.A. Luzhnikov. *N.V. Sklifovsky Journal "Emergency medical care"*. 2017; 6(3): 271–279 (in Russian).
- 49. Petrikov S.S., Gol'dfarb Yu.S., Kabanova S.A.** Scientific schools of the N.V. Sklifovsky Research Institute of Emergency Medicine (in Russian).
- 50. Lezhenina N.F., Gol'dfarb Yu.S., Ostapenko Yu.N., Astanina S.Yu., Strakhov S.I., Sukhodolova G.N., etc.** Educational role of scientific and practical activities in "Toxicology". Pedagogy of professional medical education: a scientific and methodological electronic journal. 2019; (1). – URL: <http://www.profmedobr.ru/articles/obuchajushhaja-rol-nauchno-prakticheskikh-meropriyatij-po-specialnosti-toxikologiya/> Accessed 14.12.2020 (in Russian).
- REGULATORY DOCUMENTS:**
- 1a.** Order of the Moscow City Health Department No. 425 of 04.11.1962 "On the organization of the center for combating acute poisoning" (CSA, Moscow, f. R-552, op. 3, d. 1165, l. 115–117).
- 2a.** Order of the Ministry of Health of the Russian Federation (RSFSR) No. 70 of 26.03.1970 "On measures for further improvement of the toxicology service of the health authorities in the Russian Federation".
- 3a.** Order of the Ministry of Health of the USSR No. 1598 of 12.12.1985 "On measures for the further development and improvement of specialized medical care in acute poisoning".
- 4a.** Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 319 of 07.12.1992. "On the establishment of information and consultation poison control center of the Ministry of Health of the Russian Federation".
- 5a.** Order of the Rector of the Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies No. 64 of 25.02.1972 "On the creation of a Consumer Toxicology Division at the Military Department of the Institute" (RGANTD f. 71, op. 1-6, d. 829, l. 133).
- 6a.** Instruction of the Main Department of Educational Institutions of the Ministry of Health of the USSR No. 15-13/38 of 30.03.1973 G. (RGANTD f. 71, op. 2-6, d. 3, l. 17).
- 7a.** Order of the Rector of the Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies No. 104 of 05.04.1973 "On the transfer of a Consumer Toxicology Division to the Department of Radiation Hygiene" (RGANTD f. 71, op. 2-6, d. 3, l. 17).
- 8a.** Order of the Rector of the Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies No. 439 of 30.10.1985 "On the organization of the Department of Clinical Toxicology at the Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies" (RGANTD f. 71, op. 2-6, d. 472, l. 28–29).
- 9a.** Order of the Ministry of Health of the USSR No. 704 of 19.06.1984 "On the organization of the Department in the Central Order of Lenin Institute for Advanced Medical Studies" (RGANTD, f. 71, op. 2-6, d. 472, l. 30).
- 10a.** Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 499 of 01.07.2013 "On approval of the Procedure for organizing and implementing educational activities for additional professional programs".
- 11a.** Order of the Ministry of Labor of the Russian Federation No. 141n of 11.03.2019 "On approval of the professional standard "Toxicologist" (Registered by the Ministry of Justice of the Russian Federation of 08.04.2019, No. 54304).
- 12a.** Order of the Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 83 of 20.03.2020 "On the organization of the educational process in the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation in connection with preventive measures related to the threat of the spread of the new coronavirus infection COVID-2019".
- 13a.** Order of the Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 198 of 24.08.2020 "On the organization of the educational process in the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation in the period from September 1 to December 31, 2020".
- 14a.** Federal Law No. 273-FZ "On Education in the Russian Federation" of 29.12.2012. Russian Federation. Adopted by the State Duma on 21.12.2012. Approved by the Federation Council on 26.12.2012.
- 15a.** Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 499 of 01.07.2013 "On approval of the procedure for organizing and implementing educational activities for additional professional programs".
- 16a.** Order of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation No. 816 of 23.08.2017 "On approval of the Procedure for the use of e-learning and distance learning technologies by organizations engaged in educational activities in the implementation of educational programs".
- 17a.** Order of the Rector of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 231 of 13.08.2018 "On approval of the Regulations on the use of e-learning, distance learning technologies in the implementation of educational programs in the Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Health of the Russian Federation".
- 18a.** Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 926 of 21.11.2017 "On approval of the Concept for the development of continuous medical and pharmaceutical education in the Russian Federation for the period up to 2021".

Yu.S. Gol'dfarb^{1,2}, S.A. Kabanova², N.F. Lezhenina^{1,3}, M.M. Potkhveriya^{1,2}, Yu.N. Ostapenko^{1,2,3},
V.I. Sleptsov²

FORMATION, DEVELOPMENT AND ACTIVITIES OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL TOXICOLOGY OF THE RUSSIAN MEDICAL ACADEMY OF CONTINUOUS PROFESSIONAL EDUCATION

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

²Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation

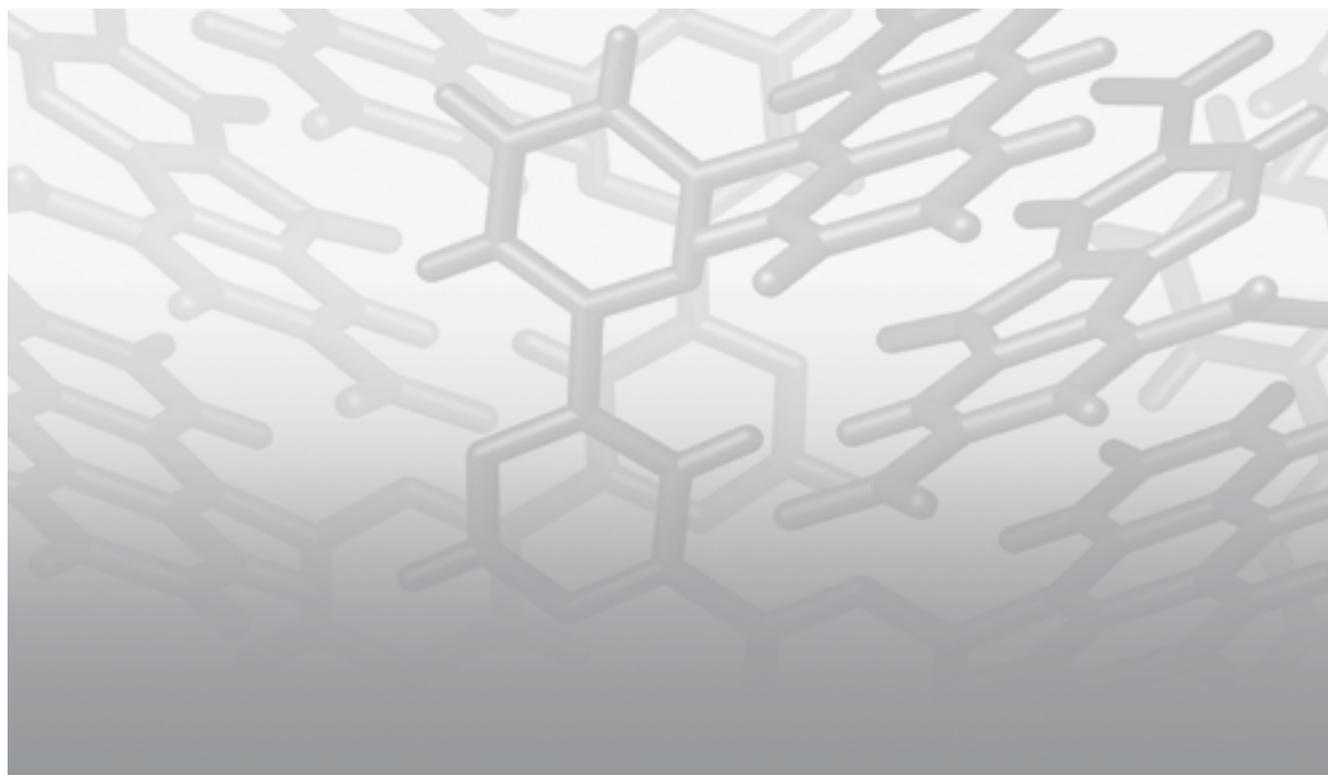
³Scientific and Practical Toxicological Center of the Federal Medical and Biological Agency, 129090, Moscow, Russian Federation

The creation of an emergency clinical toxicology service in our country led to the need to train clinical toxicologists and to create a specialized Department for this purpose, which was opened in 1985 at the Central Institute of Advanced Medical Training. The staff of the Department carried out a lot of methodological, educational and scientific work, which allowed to achieve a high level of teaching. Successful activity of the Department was promoted by: work on the clinical basis of a multidisciplinary research medical institution – N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; admission to the Institute a large number of patients with various intoxications ensuring thematic completeness of teaching; the unity of command in the leadership of the Toxicological Department of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine and the Department of Clinical Toxicology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education in the person of E.A. Luzhnikov, who used his experience in scientific, practical and teaching activities of the Department; due to the existence of the scientific school of academician E.A. Luzhnikov – the development of new technologies for screening, treatment and rehabilitation of acute poisonings; the use of modern teaching methods, including field cycles and distance learning technologies; close interaction with scientific societies, contributing to a significant expansion of the possibilities of new teaching methods.

Keywords: *history of medicine, emergency medical care, clinical toxicology, training.*

Quote: Yu.S. Gol'dfarb, S.A. Kabanova, N.F. Lezhenina, M.M. Potkhveriya, Yu.N. Ostapenko, V.I. Sleptsov. Formation, development and activities of the Department of Clinical Toxicology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. *Toxicological Review*. 2021; 2:2-13.

Материал поступил в редакцию 15.01.2021 г.



ОПТИМИЗАЦИЯ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ КЛИНИКО- ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

А.Н. Ельков^{1,2}, Ю.С. Гольдфарб^{1,2},
М.М. Поцхверия^{1,2}, А.В. Бадалян^{1,2}

¹ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская
Федерация

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
125993, г. Москва, Российская Федерация

Авторами разработано специализированное программное приложение, обобщающее длительный опыт анализа клинико-лабораторных данных в клинической токсикологии с использованием средств объектно-ориентированного программирования Visual Basic for Applications фирмы Microsoft в среде Excel. Основным назначением приложения является существенное (в 5–10 раз) ускорение выполнения комплекса наиболее часто применяемых статистических алгоритмов. Приложение вычисляет описательные выборочные характеристики, выявляет отклонения выборочных распределений от нормального закона по нескольким общепринятым критериям, производит статистическое сравнение матриц данных по нескольким критериям и автоматически формирует ряд готовых для размещения в научных текстах таблиц различного назначения в формате Microsoft Word. Представление выходных данных позволяет при необходимости легко верифицировать результаты расчетов путем сравнения их с выходными формами пакета прикладных статистических программ Statistica. Ускорение получения конечного результата достигается: 1 – за счет отсутствия необходимости перемещения данных из Excel в пакет прикладных статистических программ; 2 – в результате автоматизации определения параметров задачи посредством специальной цветовой разметки; 3 – путем объединения ограниченного числа наиболее употребительных статистических методов в один неизменяемый комплекс; 4 – в результате программной реализации статистического сравнения всех возможных сочетаний участвующих в исследовании матриц данных по совокупности показателей как единой операции, не требующей вмешательства пользователя; 5 – благодаря использованию приложением синтаксических преобразований выходных данных и автоматического формирования таблиц посредством заполнения готовых шаблонов результатами расчетов.

Ключевые слова: острые отравления, вычислительная статистика, пакеты прикладных статистических программ, Microsoft Excel, Visual Basic for Applications.

Цит.: А.Н. Ельков, Ю.С. Гольдфарб, М.М. Поцхверия, А.В. Бадалян. Оптимизация статистической обработки клинико-лабораторных данных при острых отравлениях. Токсикологический вестник. 2021; 2:14-22.

Введение. Высокой эффективностью при работе с клинико-лабораторными данными обладают пакеты прикладных статистических программ (ППСП), содержащие значительное количество

надежных алгоритмов и имеющие удобный интерфейс [1, 2, 3]. Однако, при использовании этих пакетов в клинических исследованиях обнаружались недостатки. На наш взгляд, среди них – не-

Ельков Александр Никанорович (El'kov Aleksandr Nikanorovich), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник отделения лечения острых отравлений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», сотрудник кафедры клинической токсикологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования», 2bobika@mail.ru;

Гольдфарб Юрий Семенович (Gol'dfarb Yuriy Semenovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом внешних научных связей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», заведующий кафедрой клинической токсикологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования», goldfarb@mail.ru;

Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhailovich), кандидат медицинских наук, заведующий научным отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры клинической токсикологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования», potskhveriya@mail.ru;

Бадалян Амаяк Вазгенович (Badalyan Amayak Vazgenovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», доцент кафедры клинической токсикологии Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования», drbadalian@mail.ru.

высокая исходная степень механизации требуемых от пользователя повторяющихся действий, приводящая к весьма значительным потерям времени; неполное соответствие предлагаемой универсальными пакетами формы представления результатов расчетов принятым de facto стандартам, используемым при оформлении научной продукции и, наконец, недостаточное внимание к некоторым критериям сравнения выборок, считающимся не вполне эффективными, например, к медианному критерию. Устранение этих недостатков нам представляется весьма интересным при острых отравлениях, научные исследования при которых сопровождаются использованием большого числа количественных данных, характеризующих изменение состояния больных в процессе лечебных мероприятий.

Целью исследования явилось создание независимого специализированного программного приложения для ускорения статистической обработки клинико-лабораторных данных при острых отравлениях.

Материалы и методы исследования. Для анализа были использованы массивы клинико-лабораторных данных, описывающие состояние 350 больных с острыми отравлениями различной этиологии, находившихся в отделении лечения острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, у которых в процессе лечения проводили интенсивную терапию и реабилитационные мероприятия. Из них 144 пациента с острыми отравлениями психофармакологическими средствами и 206 – веществами прижигающего действия (ВПД). При этом данные группы из 25 больных с острыми отравлениями ВПД при их динамическом наблюдении были использованы в иллюстративной части работы. В качестве математических методов применялись алгоритмы вычисления выборочных показателей, статистические критерии согласия и проверки гипотез, а также модульное и объектно-ориентированное программирование. Инструментами исследования послужили входящие в Microsoft Office программы Excel и Word, а также среда программирования Visual Basic for Applications (VBA). Для верификации результатов расчетов применяли ППСР STATISTICA.

Как известно, после того как задача сформулирована, процесс статистической обработки в клинических исследованиях включает следующие этапы: 1 – сбор данных; 2 – вычисления и 3 – подготовка научной продукции, неотъемлемой частью которой являются таблицы и другой иллюстративный материал [4].

На первом этапе формируются матрицы данных в виде электронных таблиц – в настоящее время наиболее широко с этой целью применя-

ется программа Excel, которая входит в состав Microsoft Office. Если ограничиваться готовыми средствами обработки данных, то на втором этапе возможны два варианта. Один из них состоит в продолжении работы в Excel с использованием встроенного в него набора статистических функций. Другой вариант – перенос полученных данных в один из статистических пакетов, среди которых по некоторым сведениям [3, 5] наибольшее распространение получил ППСР Statistica. Что же касается третьего этапа обработки данных – оформления результатов, то обычно для этой цели применяется приложение Microsoft Office Word различных версий.

Не вникая подробно в содержание первого этапа, поскольку это выходит за рамки темы данной работы, рассмотрим второй и третий этапы.

Второй этап – вычисления. Следует прежде всего отметить, что, несмотря на широкое распространение Excel, имеющиеся в нем готовые механизмы статистических расчетов, то есть включенные в него статистические функции, не объединены в единый комплекс и, согласно некоторым оценкам [6], характеризуются недостаточными точностью и полнотой, что может привести к некорректным результатам на больших массивах данных. В то же время, несмотря на то, что средства, которыми располагают ППСР, содержат чрезвычайно развитый аппарат статистического анализа, они, как это ни парадоксально, характеризуются довольно низкой степенью механизации. В процессе однотипных вычислений для подготовки каждого из них приходится всякий раз в ручном режиме выполнять практически одну и ту же последовательность действий, как-то: загрузка или выбор матрицы данных, определение или коррекция параметров, задание метода обработки и его опций. Более того, для некоторых важных статистических критериев – например, для точного теста Фишера в программе Statistica, обработка матрицы данных как единого целого просто отсутствует.

Это привело к появлению в некоторых из ППСР (Statistica, Stata) определенных средств, позволяющих записывать и затем выполнять сценарии обработки данных [7, 3], а также к созданию специального языка программирования статистических вычислений R, не получившему, однако, достаточно широкого распространения среди неспециалистов [7]. В то же время, в решении задачи повышения уровня автоматизации расчетов можно пойти по другому пути – применив встроенный в программу Excel инструмент Visual Basic for Applications (VBA), который представляет собой полноценную версию объектно-ориентированного языка программирования высокого уровня. Несмотря на то, что статистический аппарат в Excel в сравнении с ППСР гораздо менее

развит, средства алгоритмизации, включенного в него VBA существенно лучше тех, что реализованы в специализированных статистических пакетах [8].

Одним из свойств набора статистических методов, применяемых в клинических исследованиях, является то, что в нем можно выделить довольно небольшое устоявшееся подмножество, которое является практически обязательной частью любого процесса статистической обработки данных. Если не рассматривать связи между признаками, то в это подмножество входят: вычисление описательных статистик, проверка выборочных распределений признаков на соответствие нормальному закону и статистическое сравнение распределений в различных группах пациентов. Независимая программная реализация этих методов не представляет больших сложностей, позволяя в более узком, по сравнению с ППСП, диапазоне статистических методов достичь более высокой интеграции указанных выше алгоритмов и степени автоматизации вычислений.

Результаты и обсуждение. Исходя из изложенного и ориентируясь в плане выбора статистических процедур на ППСП StatSoft Statistica (далее Statistica) как наиболее распространенный и признанный в медицинских исследованиях пакет статистических программ [5], нами была создано приложение VBA Excel, работающее со сформированными на первом этапе клинических исследований матрицами данных. Эти матрицы должны находиться на рабочем листе Excel и располагаться одна под другой в одних и тех же столбцах. Как это принято в клинических исследованиях [3, 5], каждая строка такой матрицы описывает состояние пациента посредством набора признаков, последовательность которых одинакова для всех строк во всех матрицах. Имена признаков помещаются в ячейки соответствующих столбцов над самой верхней матрицей. При этом матрицы данных и строки с именами признаков мы выделяли цветом, что дает приложению возможность непосредственно после запуска самому автоматически определить все необходимые параметры задачи и сразу перейти к выполнению фиксированного набора алгоритмов.

Сначала приложение проводит проверку данных на валидность по принципу «цифровой/нецифровой». Нецифровые данные отмечаются и исключаются из дальнейших расчетов. Далее по всем признакам для каждой из матриц данных вычисляются описательные статистики.

Затем, с целью оценки статистической значимости результатов проводимого статистического анализа и границ применимости соответствующих процедур, приложением выполняется контроль выборочных распределений на соответствие нормальному закону с использовани-

ем критериев и таблиц, включенных в ГОСТ Р ИСО 5479-2002 [9, 10]. Для этого в приложении реализованы: критерии проверки на симметричность и на эксцесс, критерий Шапиро–Уилка [11] и критерий Эпса–Палли [12]. При решении вопроса о статистической значимости отклонения от нормальности приложение либо обращается к приведенным в Стандарте таблицам, определяя по ним (с использованием интерполяции) критические величины (первые два критерия), либо непосредственно вычисляет р-значения (критерии Шапиро–Уилка и Эпса–Палли).

Важнейшее место в исследованиях занимают операции статистического сравнения выборочных данных. С этой целью в приложении реализованы критерии Стьюдента, Манна–Уитни и медианный критерий для сравнения двух независимых выборок, а также критерий Уилкоксона и критерий знаков для зависимых выборок. При этом наименьшие трудности вызвало написание кода для критерия Стьюдента. Разработка программных реализаций непараметрических критериев сравнения двух выборок выполнялась согласно их описаниям в открытых источниках [11, 13, 14].

Недостаточная степень автоматизации вычислений в стандартных статистических пакетах особенно хорошо видна при статистическом сравнении данных по совокупности показателей матриц. Сложность расчета здесь состоит в том, что в клинических исследованиях количество таких матриц всегда больше двух, и требуется осуществить не одно, а целую серию статистических сравнений матриц данных. Количество таких сравнений по одному критерию равно числу элементов в верхнем треугольнике корреляционной матрицы за вычетом главной диагонали, т.е. для трех матриц оно равно трем, для четырех матриц – шести и т.д. Однако число еще нужно умножить на количество используемых критериев. В итоге операция статистического сравнения матриц данных не сводится только к собственно сравнениям – важное место занимает также организация самого процесса, которая не является оптимальной в стандартных статистических пакетах, где в обычном режиме сравнение каждой пары матриц рассматривается как независимая операция, включающая в каждом случае задание или коррекцию параметров в диалоговом окне и другие процедуры, выполняемые пользователем, что требует значительного объема трудозатрат. Чтобы избежать этого, в разработанном нами приложении реализован цикл верхнего уровня для попарного статистического сравнения всех возможных сочетаний матриц данных по совокупности показателей по нескольким критериям, который выполняется в автоматическом режиме, не требуя от пользователя каких-либо действий,

что способствует резкому уменьшению времени, расходуемому на подготовку к вычислениям.

Третий этап – подготовка таблиц. Для описания этого этапа рассмотрим результаты работы приложения на примере статистической обработки массива информации клинико-лабораторных данных, состоящего из трех матриц, которые содержат динамику изменения 8 показателей клинического анализа крови, характеризующих состояние группы 25 больных с отравлениями ВПД, на 1-е, 2–3-и и 4–5-е сутки от момента поступления в клинику.

По результатам вычислений приложение генерирует несколько выходных форм, каждая из которых представляет собой таблицу в формате Word и создается приложением посредством загрузки в Word заранее подготовленных шаблонов и заполнения их результатами расчетов.

Создаваемая приложением базовая выходная форма по содержанию почти полностью соответствует выходной форме, получающейся при запуске вычислительной процедуры вкладки Advanced диалогового окна Descriptive Statistics пакета Statistica, что позволяет легко верифицировать результаты расчетов с его помощью.

Следующая, выходная форма (табл.1) дает возможность проследить динамику изменения выборочных медиан исследуемой задачи.

Из таблицы видно, что приложение выполняет синтаксическое преобразование выборочных квартилей к общепринятому табличному формату, рассчитывает относительные изменения

показателей ($\Delta\%$) по отношению исходному значению и расставляет маркеры статистической значимости изменений показателей относительно исходного значения. Эти возможности отсутствуют в пакете Statistica. Приложением формируется также полностью аналогичная таблица, содержащая динамику средних величин.

Также приложение генерирует таблицу, в которой содержится информация, позволяющая выявить наличие отклонений от нормального закона выборочных распределений исследуемых клинико-лабораторных показателей. Вместе с медианами и средними, которые даны для удобства визуальной оценки степени асимметричности выборочных распределений, она содержит выборочные значения асимметрии и эксцесса, а также критические значения для отклонения нулевой гипотезы о симметричности и кривизне распределений. Кроме этого, в таблице приводятся вычисленные программой р-значения для критериев Шапиро–Уилка и Эпса–Палли.

Как уже говорилось выше, приложение осуществляет в автоматическом режиме по нескольким критериям и по совокупности показателей полный цикл статистического сравнения всех представленных в исследовании матриц данных по принципу каждой с каждой. В рассматриваемом примере таких сравнений должно быть три, однако для экономии места далее представлено сравнение только первых двух матриц.

Итоговая таблица результатов вычислений, произведенных приложением при выполнении

Таблица 1

Динамика изменений выборочных квартилей показателей анализа крови при отравлениях веществами прижигающего действия

	Показатель	n	1-е сутки	n	2-3-и сутки	$\Delta\%$	n	4-5-е сутки	$\Delta\%$
1	Гемоглобин	25	136,0 (116,0;149,0)	21	123,0 ¹ (109,0;135,0)	-9,6	19	131,0 (110,0;149,0)	-3,7
2	Гематокрит	25	42,4 (35,2;44,2)	21	35,9 ¹ (33,5;41,0)	-15,3	19	38,3 (33,9;45,2)	-9,7
3	Эритроциты	25	4,47 (4,08;4,76)	21	3,96 ¹ (3,68;4,40)	-11,4	18	4,22 (3,65;4,71)	-5,6
4	Лейкоциты	25	10,5 (8,80;13,1)	21	8,30 ¹ (6,00;10,0)	-20,9	18	9,50 (6,40;11,5)	-9,5
5	Тромбоциты	25	179,0 (158,0;233,0)	21	174,0 (136,0;208,0)	-2,8	18	212,5 ^{1,2} (172,0;274,0)	18,7
6	MCV	25	92,0 (89,0;96,0)	21	93,0 (89,0;96,0)	1,1	18	91,0 (87,0;97,0)	-1,1
7	MCH	25	30,3 (29,0;31,7)	21	30,7 (29,2;32,2)	1,3	18	29,9 (28,4;31,4)	-1,3
8	Средняя концентрация	25	328,0 (321,0;333,0)	21	331,0 (323,0;337,0)	0,91	18	325,0 (319,0;334,0)	-0,9

Примечания: ¹ – статистически значимое различие показателя по отношению к 1-м суткам ($p < 0,05$); ² – статистически значимое различие показателя по отношению к 2–3-м суткам ($p < 0,05$); $\Delta\%$ – по отношению к 1-м суткам. Обозначения: MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина.

сравнений показателей по критерию Стьюдента, здесь не приводится, так как она полностью аналогична форме, создаваемой пакетом Statistica. Частично эти результаты используются в заполняемой приложением следующей выходной форме (табл. 2).

Ведущим критерием в данной таблице является ранговый непараметрический критерий Манна–Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Основой для разработки этой таблицы в части критерия Манна–Уитни послужила соответствующая форма ППСП Statistica и, как сказано выше, описание алгоритма вычисления рангов, приведенное в литературе [13]. Однако, поскольку этот критерий отличается повышенной чувствительностью к совпадающим значениям в выборочных данных [15], не лишено интереса сравнение результатов его применения с результатами, с одной стороны критерия Стьюдента, обладающего большей мощностью там, где его применение оправдано и, с другой стороны, менее мощного, но более устойчивого к совпадающим значениям медианного критерия. Такое сравнение, как нам кажется, позволяет повысить надежность статистических выводов.

При вычислении критерия Манна–Уитни описываемое приложение, в сравнении с пакетом Statistica, дает некоторую дополнительную информацию, как-то: число серий, т.е. совпадающих рангов, их размеры и, кроме того, при небольшом объеме выборки, – критическое значение для статистики критерия [13].

Правую часть таблицы занимает медианный критерий (отметим, что результаты расчетов по этому критерию в пакете Statistica представлены в гораздо менее удобной форме). Базовым показателем этого критерия является медиана объединенного вариационного ряда сравниваемых выборок (Медиана). В каждой клетке следующего за медианой столбца располагается таблица сопряженности 2×2 , позволяющая оценить сколько элементов каждой из двух выборок меньше общей медианы (A, C) или больше нее, или равны ей (B, D). Далее отражены результаты обработки таблиц сопряженности точным тестом Фишера, а также по критерию χ^2 без поправки Йейтса, ориентированной на предотвращение завышения статистической значимости для небольших данных, и с ней – в виде значений вычисленных статистик и соответствующих им уровней р-вероятностей (P). В целом, как это видно из таблицы, можно утверждать, что в данном конкретном примере все три критерия показали согласованный результат.

В последней из создаваемых приложением выходных форм (табл. 3) представлены результаты статистического сравнения по совокупности

показателей тех же двух матриц данных, что и в таблице 2, посредством знаково-рангового критерия Уилкоксона и критерия знаков. Теперь содержащиеся в этих матрицах выборки рассматриваются как зависимые. Как известно, эти критерии позволяют обнаружить наличие статистически значимой тенденции изменения показателя в ту или иную сторону в случае, когда его относительное изменение незначительно. Более мощный критерий Уилкоксона рассматривается как ведущий, однако, так же, как и в предшествующей таблице, к нему добавлен менее мощный, но более устойчивый по отношению к совпадающим рангам критерий знаков.

Как видно из таблицы, она содержит информацию об общем числе пар наблюдений, числе пар с несовпадающими значениями (поскольку только они учитываются при расчете), а также количестве последовательностей совпадающих рангов (серий) и их длинах. В столбцах таблицы содержатся суммы положительных и отрицательных рангов и статистика критерия Уилкоксона T (т.е. меньшая из двух предыдущих сумм), затем критическое число для T-статистики [13]. Еще два столбца, относящиеся к критерию Уилкоксона, – это значение нормированной статистики Уилкоксона Z, близкой к стандартному нормальному распределению при числе вариантов в вариационном ряду не менее 15 и соответствующая ей вероятность. Наконец, в последних трех столбцах таблицы представлен критерий знаков. Здесь указано число положительных и отрицательных разностей при парном сравнении наблюдений и соответствующее биномиальному распределению р-значение.

Как видно из таблицы, несмотря на разную мощность, при выявлении статистических различий между показателями оба критерия также показывают одинаковый результат. Сравнивая между собой таблицы 2 и 3, можно отметить, что в последней добавилось статистически значимая тенденция к изменению еще в одном показателе – количестве тромбоцитов в крови.

Заключение. Существует много работ, нацеленных на объяснение того, как нужно работать с отдельными статистическими процедурами в ППСП, однако проблема объединения этих методов в единую согласованную группу до сих пор не решена окончательно. Как видно, статистические вычисления, которые являются неотъемлемой частью клинических исследований, при обработке материала, связанного с острыми отравлениями, характеризуются существенной трудоемкостью в силу большого числа клинико-лабораторных признаков и значительного количества повторяющихся операций, что является следствием необходимости статистического сравнения нескольких выборок, описываю-

Таблица 2
Сравнение выборочных распределений показателей анализа крови при отравлениях веществами прижигающего действия в 1-е и 2-3-и сутки после поступления в клинику по критерию Манна-Уитни и медианному критерию

Показатели	п1, п2	Критерий Манна-Уитни						P (Стьюдент)	Медианный критерий								
		Серии: число	размер	Сумма рангов		U	Укр.		Z	P	Медиана	A B C D	ТФ	χ^2	P	χ^2 (Йейтс)	P
				Выб. I	Выб. II												
Гемоглобин	25, 21	12	2 2 2 2 2 2 3 2 3 2 3 3	686,5	394,5	164	173	-2,183	0,0290	127,5	17 8 6 15	0,017	7,097	0,0077	5,608	0,0179	
Гематокрит	25, 21	6	2 3 2 2 2 2	693,5	387,5	157	173	-2,338	0,0194	39,4	16 9 7 14	0,075	4,293	0,0382	3,154	0,0757	
Эритроциты	25, 21	4	2 2 2 2	697,5	383,5	153	173	-2,426	0,0152	4,27	16 9 7 14	0,075	4,293	0,0382	3,154	0,0757	
Лейкоциты	25, 21	6	2 3 2 2 2 2	715	366	135	173	-2,812	0,0049	9,1	16 9 7 14	0,075	4,293	0,0382	3,154	0,0757	
Тромбоциты	25, 21	7	2 3 2 2 2 2 2	627	454	223	173	-0,871	0,3837	176,5	13 12 10 11	1,000	0,088	0,7672	0	1	
MCV	25, 21	10	2 2 4 4 3 3 4 3 4 2	581,5	499,5	257	173	-0,132	0,8947	92,5	12 13 11 10	1,000	0,088	0,7672	0	1	
MCH	25, 21	6	2 4 2 2 2 2	571	510	246	173	-0,364	0,7159	30,35	12 13 11 10	1,000	0,088	0,7672	0	1	
Средняя кон- центрация	25, 21	10	3 3 2 2 2 3 4 2 3 2	558,5	522,5	234	173	-0,64	0,5224	328,5	11 14 12 9	0,017	0,789	0,3745	0,35	0,5538	

Обозначения: Выб. I – первая выборка; Выб. II – вторая выборка; U – статистика Манна-Уитни; Uкр – критическое значение для статистики Манна-Уитни для выборки объемом не более 30; Z – нормированная и центрированная статистика Манна-Уитни; A / B / C / D – таблица сопряженности 2x2; ТФ – точный тест Фишера; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина.

Таблица 3

Сравнение выборочных распределений показателей анализа крови при отравлениях веществами прижигающего действия в 1-е и 2-3-и сутки после поступления в клинику по критерию Уилкоксона и критерию знаков

Показатели	n	n ₀	Критерий Уилкоксона						Критерий знаков				
			Серии:		Сумма рангов		T	T _{кр.}	Z	P	n ₀ (+)	n ₀ (-)	P
			число	размер	< 0	> 0							
Гемоглобин	21	20	6	3 2 2 2 2 2	-179	31	31	52	-2,764	0,0057	16	4	0,012
Гематокрит	21	21	0		-204	27	27	58	-3,076	0,0021	17	4	0,007
Эритроциты	21	21	1	2	-208,5	22,5	22,5	58	-3,233	0,0012	17	4	0,007
Лейкоциты	21	20	2	3 4	-196	14	14	52	-3,401	0,0007	17	3	0,003
Тромбоциты	21	20	3	2 2 2	-161,5	48,5	48,5	52	-2,110	0,0349	16	4	0,012
MCV	21	15	2	11 4	-36	84	84	25	-1,431	0,1524	6	9	0,607
MCH	21	21	5	3 3 3 2 3	-75,5	155,5	155,5	58	-1,392	0,1639	9	12	0,664
Средняя концентрация	21	20	5	2 3 2 2 2	-82,5	127,5	127,5	52	-0,840	0,4006	10	10	1,176

Обозначения: n – число пар наблюдений; n₀ – число пар наблюдений с не совпадающими; T – статистика Уилкоксона; T_{кр.} – критическое значение для статистики Уилкоксона для числа пар не более 50; Z – нормированная и центрированная статистика Уилкоксона; n₀(+) / n₀(-) – число пар, в которых значение показателя, соответственно, увеличилось или уменьшилось; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина.

щих состояние, как правило, нескольких групп исследуемых больных в динамике. В то же время в распространенных прикладных пакетах статистических программ необходимость многократного повторного применения одного и того же метода при статистическом обеспечении клинических исследований не учитывается или учитывается недостаточно. Поэтому проблема применения статистических методов в клинических исследованиях связана не только с использованием широко распространенных статистических пакетов, но и с необходимостью повышения производительности труда при статистической обработке клинических исследований. Используя ППСП для целей многомерного статистического анализа [16, 17], мы обратили внимание на то, что хотя популярные статистические пакеты предлагают удобное для реализации большое количество статистических методов, из них интенсивно используется лишь небольшая часть, которая может быть достаточно легко реализована с помощью известных сред разработки программных кодов, одной из наиболее доступных и распространенных среди которых является среда программирования Visual Basic for Applications фирмы Microsoft.

В результате обобщения длительного опыта обработки статистических данных в клинической токсикологии нами на базе этой среды разработано специализированное программное приложение, реализующее распространенный сценарий обработки клинко-лабораторных данных в клинических исследованиях, позволившее при этом существенно ускорить указанный процесс. Этому в значительной мере способствовало отсутствие необходимости перемещения данных из MS Excel в выбранный для проведения расчетов ППСП, применение специальной цветовой разметки для определения параметров решаемой задачи, объединение используемых методов в один неизменяемый комплекс, реализация статистического сравнения всех возможных сочетаний матриц данных по совокупности показателей как единой операции, не требующей вмешательства пользователя и, наконец, автома-

тическое формирование таблиц в формате MS Word. Таким образом, нами с помощью средств объектно-ориентированного программирования VBA Excel реализована жесткая фиксированная схема вычислений, позволяющая обрабатывать предоставленные данные по известному принципу «запустил и забыл», в известной мере отвечающему понятию искусственного интеллекта.

Выводы:

1. Разработанное нами приложение вычисляет необходимые в каждом исследовании описательные выборочные характеристики и выполняет обязательную автоматическую оценку отклонений выборочных распределений от нормального закона по критериям асимметрии, эксцесса, Шапиро–Уилка и Эпса–Палли, размещая результаты в предложенном нами, удобном для визуального анализа виде. При необходимости результаты расчетов легко верифицировать путем сравнения их с выходными формами пакета Statistica.

2. Для статистического сравнения матриц данных по совокупности показателей (далее – сравнение), с использованием наиболее распространенных статистических критериев, программно реализован автоматический цикл таких сравнений, позволяющий рассматривать все возможные сравнения матриц данных в текущей задаче как единую операцию, не требующую вмешательства пользователя.

3. В предлагаемом приложении последовательно реализуется принцип автоматической генерации специально спроектированных оригинальных таблиц в формате Word, дающих пользователю возможность легко сопоставить результаты статистического сравнения по различным критериям.

4. Разработанное нами приложение позволяет значительно (в 5–10 раз) увеличить производительность труда при статистической обработке результатов клинических исследований за счет повышения уровня интеграции необходимых исследователю статистических алгоритмов и результатов расчетов, а также автоматической генерации таблиц в формате MS Word.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Макарова Н.В. Статистический анализ медико-биологических данных с использованием пакетов статистических программ Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT. Санкт-Петербург: Политехника-сервис; 2012.
2. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Москва: Телеком; 2013.
3. Халафян, А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. 3-е изд. Москва: Ленанд; 2014.
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев: МОРИОН; 2001.
5. Глушаков А.И. Применение статистических программ и методов в медико-биологических научных исследованиях. Казанский медицинский журнал. 2009; 90(4): 550–555.
6. Просветов Г.И. Анализ данных с помощью Excel: задачи и решения. Москва: Альфа-Пресс; 2018.
7. Унгурияну Т.Н., Гржибовский А.М. Программное обеспечение для статистической обработки данных Stata: введение. Экология человека. 2014; (1):60–63.
8. Михеев Р.Н. VBA и программирование в MS OFFICE для пользователей. Санкт-Петербург: БХВ-Петербург; 2006.
9. Статистические методы. Проверка отклонения распределения вероятностей от нормального распределения: Постановление Госстандарта России от 22 января 2002 г. № 25-ст. Москва: Госстандарт России; 2002.
10. Лемешко Б.Ю., Лемешко С.Б. Сравнительный анализ критериев проверки отклонения распределения от нормального закона. Метрология. 2005; (2):3–23.
11. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. 2-е изд., испр. Москва: Физматлит; 2012.
12. Гайдышев И. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. Санкт-Петербург: Питер; 2001.
13. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике: современный подход. Москва: Финансы и статистика; 1982.
14. Брандт З. Анализ данных. Статистические и вычислительные методы для научных работников и инженеров: пер. с англ. Москва: Мир; АСТ; 2003.
15. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann.

Math. Statist. 1947; 18(1): 50-60.

16. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Боровкова Н.В., Клычникова Е.В. Использование

факторного анализа для оценки эффективности лечения острых отравлений на этапе реабилитации. Токсикологический вестник. 2017; (6): 17-30.

17. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Поткхверия М.М., Годков М.А., Ельков А.Н., Биткова Е.Е. и др. Использование кластерного анализа для оценки эффек-

тивности реабилитационного лечения острых отравлений. Токсикологический вестник. 2018; (3): 2-17.

REFERENCES:

1. Makarova N.V. Statistical analysis of biomedical data using statistical software packages Statistica, SPSS, NCSS, SYSTAT. Saint-Petersburg: Politekhniko-servis; 2012 (in Russian).
2. Borovikov V.P. A popular introduction to modern data analysis in the system STATISTICA. Moscow: Telekom; 2013 (in Russian).
3. Khalafyan A.A. Modern statistical methods of medical research. 3rd ed.. Moscow: LENAND; 2014 (in Russian).
4. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev: MORION; 2001 (in Russian).
5. Glushakov A.I. The use of statistical programs and methods in biomedical research. Kazan Medical Journal. 2009;

90(4): 550-555 (in Russian).

6. Prosvetov G.I. Data Analysis with Excel: Tasks and Solutions. Moscow: Alfa-Press; 2018 (in Russian).

7. Unguryanu T.N., Grzhibovskiy A.M. Stata Statistical Processing Software: Introduction. Human Ecology. 2014; (1):60-63 (in Russian).

8. Mikheev R.N. VBA and programming in MS OFFICE for users. Saint-Petersburg: BHV-Petersburg; 2006 (in Russian).

9. Statistical methods. Checking the deviation of the probability distribution from the normal distribution: Resolution of the State Standard of the Russian Federation of January 22, 2002 No. 25-art. Moscow: Gosstandart of the Russian Federation; 2002 (in Russian).
10. Lemesenko B.Yu., Lemesenko S.B.

Comparative analysis of the criteria for checking the deviation of the distribution from the normal law. Metrology. 2005; (2):3-23. (in Russian)

11. Kobzar' A.I. Applied Mathematical Statistics. For engineers and scientists. 2nd ed., rev. Moscow: Fizmatlit; 2012 (in Russian).

12. Gaydyshev I. Analysis and data processing. Special reference. Saint-Petersburg: Piter; 2001 (in Russian).

13. Runion R. Handbook of Nonparametric Statistics: Modern approach. Moscow: Finance and Statistics; 1982 (in Russian).

14. Brandt Z. Statistical and computational methods for scientists and engineers: transl. from english. Moscow: Mir; AST; 2003 (in Russian).

15. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of

whether one of two random variables is stochastically larger than the other. Ann. Math. Statist. 1947; 18(1): 50-60.

16. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E., Borovkova N.V., Klychnikova E.V. Using factor analysis to assess the effectiveness of the treatment of acute poisoning at the rehabilitation stage. Toxicological Review. 2017; (6): 17-30 (in Russian).

17. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., Potkhveriya M.M., Godkov M.A., El'kov A.N., Bitkova E.E., et al. The use of cluster analysis to assess the effectiveness of the rehabilitation treatment of acute poisoning. Toxicological Review. 2018; (3): 2-17 (in Russian).

A.N. El'kov^{1,2}, Yu.S. Gol'dfarb^{1,2}, M.M. Potkhveriya^{1,2}, A.V. Badalyan^{1,2}

OPTIMIZATION OF STATISTICAL PROCESSING OF CLINICAL AND LABORATORY DATA IN ACUTE POISONING

¹Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

The article describes a specialized software application developed by the authors that summarizes the long-term experience of analyzing clinical and laboratory data in clinical toxicology using Microsoft's Visual Basic for Applications object-oriented programming tools in Excel. The main purpose of the application is a significant (5-10 times) acceleration of the implementation of the complex of the most commonly used statistical algorithms. The application calculates descriptive sample characteristics, identifies deviations of sample distributions from the normal law by several generally accepted criteria, performs statistical comparison of data matrices by several criteria, and automatically generates a number of tables ready for placement in scientific texts for various purposes in Microsoft Word format. The presentation of the output data makes it easy to verify the results of calculations by comparing them with the output forms of the Statistica application software package. The acceleration of obtaining the final result is achieved: 1 – due to the absence of the need to move data from Excel to the package of applied statistical programs; 2 – as a result of automating the determination of task parameters by means of special color markup; 3 – by combining a limited number of the most commonly used statistical methods into one immutable complex; 4 – as a result of the software implementation of statistical comparison of all possible combinations of data matrices involved in the study for a set of indicators as a single operation that does not require user intervention; 5 – due to the application's use of syntactic transformations of output data and automatic table formation by filling in ready-made templates with calculation results.

Keywords: acute poisoning, computational statistics, packages of applied statistical programs, Microsoft Excel, Visual Basic for Applications.

Quote: A.N. El'kov, Yu.S. Gol'dfarb, M.M. Potkhveriya, A.V. Badalyan. Optimization of statistical processing of clinical and laboratory data in acute poisoning. Toxicological Review. 2021; 2:14-22.

Материал поступил в редакцию 05.07.2020 г.

УДК 615.9

DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-23-32.

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И АПОПТОЗА КЛЕТОК ВЕНОЗНОЙ КРОВИ В РАННИЕ СРОКИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ КОРРОЗИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

К.К. Ильяшенко,
А.К. Евсеев, Н.В. Боровкова,
Е.В. Клычникова,
И.В. Горончаровская,
А.Ю. Симонова, Е.В. Тазина,
А.Н. Ельков, М.М. Поцхверия,
А.К. Шабанов, Ю.В. Андреев

ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского
ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская
Федерация

Был изучен характер нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов в венозной крови у больных с отравлениями коррозивными веществами в ранние сроки заболевания. В первые 5 суток для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы (АОС) и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ), для исследования апоптоза - концентрацию апоптотических лимфоцитов и погибших лейкоцитов. Было выявлено, что у пациентов моложе 60 лет в ответ на поступление в организм токсиканта первыми активизируются перекисные процессы, о чем свидетельствует развитие окислительного стресса и его нарастание в динамике. Процессы апоптоза активизируются только по мере нарастания интенсивности окислительного стресса, что указывает на развитие у лиц работоспособного возраста адекватной реакции на острую химическую травму. Напротив, у лиц старше 60 лет первично активируется апоптоз лимфоцитов венозной крови, а затем процессы перекисной окисления. Причем, отмечается низкая активность системы ПОЛ/АОС в целом. Данное обстоятельство свидетельствует об отсутствии адекватной реакции на острую химическую травму у данной категории пациентов.

Ключевые слова: острое отравление, коррозивное вещество, окислительный стресс, апоптоз, антиоксидантная активность, возраст пациента.

Цит: К.К. Ильяшенко, А.К. Евсеев, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова, И.В. Горончаровская, А.Ю. Симонова, Е.В. Тазина, А.Н. Ельков, М.М. Поцхверия, А.К. Шабанов, Ю.В. Андреев. Особенности нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови в ранние сроки острых отравлений коррозивными веществами. Токсикологический вестник. 2021; 2:23-32.

Ильяшенко Капиталина Константиновна (Ilyashenko Kapitalina Konstantinovna), доктор медицинских наук, профессор, научный консультант ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, toxikapa@mail.ru;
Евсеев Анатолий Константинович (Evseev Anatoly Konstantinovich), доктор химических наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, anatolevseev@gmail.com;
Боровкова Наталья Валерьевна (Borovkova Natal'ya Valer'evna), доктор медицинских наук, заведующая научным отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, borovkovanv@yandex.ru;
Клычникова Елена Валерьевна (Klychnikova Elena Valer'evna), кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, klychnikovaev@mail.ru;
Горончаровская Ирина Викторовна (Goroncharovskaya Irina Viktorovna), кандидат химических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, goririna22@gmail.com;
Симонова Анастасия Юрьевна (Simonova Anastasiya Yur'evna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, simonovatoxy@mail.ru;
Тазина Елизавета Владимировна (Tazina Elizaveta Vladimirovna), кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, TazinaEV@sklif.mos.ru;
Ельков Александр Никанорович (El'kov Aleksander Nikanorovich), кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, 2bobika@mail.ru;
Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhailovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, potskhveriya@mail.ru;
Шабанов Аслан Курбанович (Shabanov Aslan Kurbanovich), доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, aslan_s@mail.ru;
Андреев Юлий Вадимович (Andreev Yuliy Vadimovich), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва, AndreevYV@sklif.mos.ru.

Список сокращений

АОС – антиоксидантная система,
 АФК – активные формы кислорода,
 DC – погибшие лейкоциты,
 К – коэффициент окислительного стресса,
 KB – коррозионное вещество,
 МДА – малоновый диальдегид,
 NOx – метаболиты оксида азота,
 ОАА – общая антиоксидантная активность,
 ПОЛ – продукты перекисного окисления липидов,
 ПРЦ – потенциал при разомкнутой цепи,
 ПА – лимфоциты на поздних стадиях апоптоза,
 РА – лимфоциты на ранних стадиях апоптоза.

Введение. Острые заболевания химической этиологии в Российской Федерации остаются серьезной медико-социальной проблемой: регулярная встречаемость, внушительный уровень летальных исходов, нередко инвалидизация [1]. По данным Федеральной службы государственной статистики за 2017 г. показатель заболеваемости в РФ в группе «травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин» составляет 88,2 на 1000 населения [2], в США только при отравлениях этот показатель варьируется в пределах от 338 до 1521 случаев на 100 тыс. населения для взрослых и детей, соответственно [3].

Несмотря на изменения, произошедшие в структуре острых экзотоксикозов в новом тысячелетии, одну из ведущих позиций среди них продолжают занимать отравления коррозионными веществами (KB). Они отличаются тяжелым течением и частым развитием осложнений, приводящих к инвалидизации, иногда к летальному исходу [4,5]. Летальность в разных регионах РФ в настоящее время составляет от 4,4 до 33,3% [6].

Ведущим симптомом в клинической картине отравления KB является химический ожог верхних отделов желудочно-кишечного тракта различной протяженности и степени тяжести [7]. Он может сопровождаться различными осложнениями, в том числе: экзотоксическим шоком, кровотечениями, гемолизом, развитием почечной и печеночной недостаточности, стриктур пищевода и желудка, пневмонии, а также нарушениями лабораторных показателей гомеостаза [4].

Данные литературы свидетельствуют о том, что до настоящего времени основное внимание было уделено диагностике и лечению химических ожогов пищевода и желудка, а сведения о нарушениях гомеостаза носят единичный характер, касающийся отдельных систем организма [8-10]. Это не позволяет составить целостное представление о патогенезе этих заболеваний и совершенствовать их патогенетическое лечение. В настоящее время значительно расширились границы лабораторной диагностики, что дает

возможность получать новые сведения по интересующей проблеме.

Цель - изучить характер нарушений маркеров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов в венозной крови у больных с отравлениями коррозионными веществами в ранние сроки заболевания.

Материалы и методы исследования. Обследован 61 больной с острым отравлением KB в возрасте от 18 до 91 года, из них 47 мужчин, 14 женщин. Проведенные нами ранее исследования показали, что у возрастных пациентов окислительно-восстановительные процессы протекают иначе, чем у молодых [11]. Ранее нами была сформирована контрольная группа из 25 добровольцев пожилого и старческого возраста для объективной оценки изменений некоторых лабораторных показателей гомеостаза у пациентов с острыми отравлениями [12]. В настоящем исследовании пациенты были разделены на две возрастные группы: лица моложе 60 лет (38 человек, медиана возраста 41 год (33,47,5)) и старше 60 лет (23 пациента, медиана возраста 70 лет (64, 78)), показатели в которых сравнивали с параметрами соответствующих возрастных контрольных групп.

Цельную кровь получали с помощью вакуумной системы для забора крови; использовали пробирки Vacutainer® LH 102 I.U., Vacutainer® SST™ II Advance и Vacutainer® EDTA (BD, Великобритания). Плазму и сыворотку крови получали центрифугированием цельной крови при 1500g в течение 15 минут.

Для оценки выраженности окислительного стресса определяли продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), состояние антиоксидантной системы и величину потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи (ПРЦ). Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, который определяли по методу В.Б. Гаврилова [13]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по показателю общей антиокислительной активности (ОАА) сыворотки крови, которую измеряли спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе Olympus AU2700 (Beckman Coulter, США) с использованием набора реактивов TAS kit (Randox, Великобритания). Измерение ПРЦ платинового электрода в плазме крови проводили на потенциостате IPC Compact (ООО «НТФ «Вольта», Россия) по методике [14]. Нарушение эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке стабильных метаболитов оксида азота нитрита/нитрата (NOx) по методу [15]. Коэффициент окислительного стресса (К) рассчитывали, как отношение уровня МДА в сыворотке крови к показателю ОАА сыворотки крови.

Методом проточной цитометрии на приборе Cytomic FC500 (Beckman Coulter, США) определяли концентрацию апоптотических лимфоцитов и погибших лейкоцитов крови (DC). Концентрацию лимфоцитов, находящихся в процессе апоптотической гибели, определяли с помощью набора Annexin V-FITC/7AAD Kit (Beckman Coulter, США) с применением витального ДНК-специфичного красителя 7-амино-актиномицином D (7AAD): лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза (РА) (Annexin V+/ 7AAD-), лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза (ПА) (Annexin V+/ 7AAD+).

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). При анализе данных высчитывали коэффициент корреляции Спирмена (r), U-критерий Манна-Уитни и критерий Уилкоксона. Пороговый уровень значимости принят равным 0,05. Для характеристики динамики показателей окислительного стресса и апоптоза при острых отравлениях КВ использовали центроидный метод факторного анализа [17]. При анализе учитывали признаки с коэффициентом нагрузки более 0,4. Факторный анализ был ограничен тремя первыми факторами, на которые приходится до 87% объединенной дисперсии всех факторов.

Результаты и обсуждение. При сравнении динамики показателей окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов двух возрастных групп были обнаружены некоторые различия (табл. 1 и 3).

Данные, представленные в таблице 1 свидетельствуют о том, что у пациентов моложе 60 лет на ранних сроках острого отравления КВ развивался окислительный стресс, коэффициент К превышал соответствующие контрольные значения на этапах исследования от 1,65 до 1,9 раза. Это происходило за счет преобладания в системе продуктов ПОЛ. Так, содержание в крови МДА прогрессивно увеличивалось, превышая контрольные значения от 1,5 раз исходно до 1,7 раза в динамике. При этом значения ОАА обнаруживали только тенденцию к снижению во все сроки исследования. Наличие окислительного стресса при внедрении токсикантов в организм было обнаружено нами в ранее проведенных исследованиях [17]. Содержание в крови NOx на первых двух этапах исследования обнаруживало тенденцию к снижению, и лишь на 5-е сутки не значимо в 1,1 раза превышало контрольный показатель. Вероятно, это было обусловлено его расходом на перекисные процессы. Известно, что NO, как одна из активных форм кислорода (АФК), играет важную роль в механизме инициации

окислительного стресса, снижение NOx происходит вследствие взаимодействия NO с супероксидным анион-радикалом, приводящим к образованию пероксинитрита, который участвует в реализации окислительного стресса [18].

Значения ПРЦ на первых двух этапах исследования смещались в сторону менее отрицательных значений контрольного показателя и были выше него более чем в 7 раз. Указанные изменения происходили на фоне интенсификации процессов ПОЛ и снижения антиоксидантной активности плазмы крови. Это согласуется с данными, полученными ранее М.М. Поцхверия и соавторами при изучении ПРЦ и параметров окислительного стресса у больных с острыми отравлениями КВ [19].

Умеренный лейкоцитоз, выявленный у данного контингента больных на раннем этапе заболевания, как следствие воспалительного процесса в результате химического ожога верхних отделов желудочно-кишечного тракта, сопровождался увеличением относительного (в 1,3-1,5 раза) и абсолютного (в 2,5-2,0 раза) количества погибших лейкоцитов. Это указывало на развитие интоксикации на фоне ожогового процесса. Количество лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза было выше контрольного показателя в 3,9 раза при проведении первого исследования и в 5,2 раза в последней точке. На поздних стадиях апоптоза в первые сутки количество лимфоцитов не имело значимых различий с контрольным показателем, на последующих 2 этапах исследования было выше него в 1,5 и 2,0 раза соответственно.

Результаты статистической обработки полученных данных (табл. 2) показывают, что у пациентов моложе 60 лет выявлена высокая обратная теснота корреляционной связи между ОАА и NOx на первых двух этапах исследования и умеренная на 5-е сутки. Этот факт указывает на то, что NOx, являясь компонентом окислительных процессов, расходуясь, способствует снижению антиокислительного потенциала плазмы крови. Наряду с этим, обнаружена в основном умеренная теснота корреляционных связей между показателями, отражающими окислительный потенциал плазмы крови, а также параметрами клеточной токсемии. На наш взгляд, представляет интерес взаимоотношение параметров окислительного стресса и апоптоза лимфоцитов периферической крови. Обращает внимание тот факт, что на всех этапах проводимых исследований прослеживается умеренная теснота корреляционных связей между количеством лимфоцитов крови на ранних и поздних стадиях апоптоза и компонентами перекисного гомеостаза.

На настоящий момент неоспоримым является факт облигатного участия активных форм кислорода и свободнорадикальных реакций в апоп-

**Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза клеток крови у пациентов
моложе 60 лет с отравлениями коррозивными веществами (N=38)**

Показатель	Контрольные значения	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	2,27 (2,11; 2,47)	3,40 (3,09; 3,82) (n=39) p* < 0,00001	3,78 (3,12; 4,00) (n=26) p* < 0,00001	3,81 (3,14; 4,18) (n=29) p* < 0,00001
ОАА, ммоль/л	1,61 (1,56; 1,68)	1,51 (1,33; 1,77) (n=37)	1,37 (1,17; 1,60) (n=25) p* = 0,00522	1,45 (1,16; 1,63) (n=29) p* = 0,03365
К, ус. ед.	0,96 (0,91; 1,11)	1,59 (1,32; 1,97) (n=37) p* = 0,00002	1,77 (1,37; 2,51) (n=25) p* = 0,00001	1,86 (1,72; 2,31) (n=29) p* < 0,00001
NOx, мкмоль/л	18,61 (17,70; 23,62)	16,33 (11,09; 21,45) (n=38)	15,66 (12,21; 21,55) (n=26) p* = 0,00671	20,66 (11,43; 25,62) (n=29)
ПРЦ, мВ	-39,26 (-18,97; -49,04)	-5,52 (-38,99; 6,11) (n=28) p* = 0,00341	-5,33 (-24,75; 13,60) (n=19) p* = 0,00155	-10,26 (-36,87; 14,08) (n=20) p* = 0,00282
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	6,40 (6,17; 6,63)	11,15 (9,70; 15,10) (n=20) p* = 0,00001	11,00 (7,95; 13,85) (n=15) p* = 0,00003	8,60 (6,65; 10,25) (n=10) p* = 0,00453
DC(%)	0,65 (0,56; 0,71)	0,85 (0,60; 1,33) (n=20)	0,89 (0,55; 0,90) (n=15)	0,90 (0,57; 1,15) (n=10)
DC(абс), ·10 ⁶ /л	41,00 (35,00; 46,00)	101,30 (76,10; 161,90) (n=20) p* = 0,00562	83,00 (66,20; 105,15) (n=15) p* = 0,00325	81,66 (50,60; 91,88) (n=10) p¹ = 0,02842
РА, %	2,74 (2,70; 2,98)	10,68 (6,15; 16,23) (n=20) p* < 0,00001	10,00 (5,56; 12,10) (n=15) p* = 0,00002	14,52 (13,35; 17,25) (n=10) p* < 0,00001
ПА, %	0,10 (0,08; 0,12)	0,10 (0,07; 0,20) (n=20) p* = 0,00240	0,15 (0,10; 0,20) (n=15) p* = 0,02206	0,20 (0,11; 0,28) (n=10) p* = 0,00143

Примечание: * - отличие от показателя в контрольной группе (p<0,05), ¹ - отличие от исходного показателя в группе (p<0,05).

тозе [20,21]. В частности, предполагается, что при реализации апоптоза выявляются клетки с чрезмерно повышенной концентрацией АФК. Неоспоримо, что процессы синтеза АФК протекают постоянно во всех аэробных клетках, находясь под контролем антиоксидантной системы [22,23] Установлено, в частности, что при гипоксических состояниях инициированный глюкокортикоидными гормонами апоптоз тимоцитов выраженно ингибируется [24]. Напротив, при непосредственном действии перекиси водорода, оксида азота, пероксинитрита, радиационного и ультрафиолетового излучений, а также фармакологических соединений имеет место стимуляция процессов апоптоза. Следует отметить, что индукция данного процесса сопряжена с ингибированием де-

ятельности антиоксидантных систем. На данном фоне клетки, исходно характеризующиеся недостаточностью антиоксидантных резервов, в максимальной степени подвержены апоптозу, что детерминирует отчетливое протективное действие соединений с антиоксидантной активностью на указанный процесс [25, 26].

Из таблицы 3 следует, что у лиц старше 60 лет на всех этапах исследования содержание в крови вторичных продуктов ПОЛ ниже показателей соответствующей контрольной группы от 11 до 29%. При этом отмечено снижение в крови NOx во время первого и третьего исследования на 40 и 11%, соответственно. Нельзя исключить, что у лиц этой возрастной группы в реализации перекисных процессов большую роль играет NOx. В

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции Спирмена (r) между показателями окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов младше 60 лет с отравлениями коррозионными веществами

Группа	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки	
	пара	r	пара	r	пара	r
Маркеры окислительного стресса	МДА-NOx	0,55	МДА-NOx	0,60	МДА-ПРЦ	0,46
	ОАА-NOx	-0,82	ОАА-NOx	-0,71	ОАА-NOx	-0,54
	ПРЦ-NOx	0,52				
Маркеры апоптоза	Лейкоциты-DC(абс)	0,44	Лейкоциты-DC(%)	-0,43	Лейкоциты-DC(абс)	0,56
	DC(%) - PA	0,41	PA-PA	0,52	Лейкоциты-PA	0,44
					DC(%) - PA	0,49
					DC(абс) - PA	0,70
Маркеры окислительного стресса - Маркеры апоптоза	ОАА-PA	-0,61	NOx-DC(абс)	0,48	МДА-Лейкоциты	0,75
	NOx-PA	0,55	К-Лейкоциты	-0,5	ОАА-Лейкоциты	0,46
	ПРЦ-PA	0,60	ПРЦ-PA	0,45	ОАА-PA	-0,41
	ПРЦ-PA	0,46	ПРЦ-PA	0,44	NOx-DC(%)	-0,41
					NOx-PA	0,40
					К-DC(%)	-0,49
					ПРЦ-PA	-0,64

целом суммарный перекисный потенциал приводит к незначительному на 1-е сутки и умеренному расходованию антиоксидантов на 5-е сутки от момента отравления, ОАА снижена на 10-25% относительно показателя контрольной группы. Имеет место низкий коэффициент К как исходно, так и при исследовании в динамике. Из изложенного выше следует, что у пациентов с отравлениями КВ старшей возрастной группы в раннем периоде заболевания система ПОЛ и АОС работает не продуктивно, реакция на химический стресс носит не адекватный, запоздалый характер. При этом обращает на себя внимание тот факт, что смещение значений ПРЦ в сторону положительных значений у лиц этой группы происходит более активно, чем в более молодом возрасте. Возможно, этот показатель отражает суммарный окислительный потенциал организма.

У больных старшей возрастной группы лейкоцитоз имел более выраженный характер по сравнению с лицами более молодого возраста на проводимых этапах исследования. Относительное количество погибших лейкоцитов в первые сутки было ниже контрольного значения на 36%, в дальнейшем обнаруживало тенденцию к увеличению и на 5 сутки значимо не отличалось от контрольного значения. Абсолютное количество погибших лейкоцитов превышало контрольное значение от 10 % на 1-е до 70% на 5-е сутки исследования пребывания больных в стационаре. Количество лимфоцитов на ранних ста-

диях апоптоза было в 1,4-1,6 раз выше показателя контрольной группы на 1-е и 3-и сутки, соответственно и нормализовалось к 5 суткам. Отметим, что у пациентов моложе 60 лет на 5 сутки исследования количество лимфоцитов в раннем апоптозе было более, чем в 5 раз выше значений контрольной группы, и в 1,5 раза выше исходного значения. Количество лимфоцитов на поздних стадиях апоптоза исходно было выше показателя соответствующей контрольной группы на 30%, в дальнейшем снижалось, и на 5 сутки было ниже контрольного значения на 16%. Следовательно, этапы апоптоза лимфоцитов периферической крови у лиц старшей возрастной группы, так же, как и процессы перекисидации липидов, протекали менее активно, чем у пациентов работоспособного возраста.

Из таблицы 4 следует, что у пациентов старше 60 лет, также, как и в группе сравнения, имеет место умеренная и высокая теснота внутрисистемных корреляционных связей. При анализе корреляционных связей между показателями окислительного стресса и клеточной токсемии обращает на себя внимание высокие значения коэффициентов корреляции между ПРЦ относительным и абсолютным количеством погибших лейкоцитов, а также умеренные его значения между К и ПА на 1-е сутки исследования. Статистический анализ результатов, полученных на 3-и сутки исследования, выявил высокие коэффициенты корреляции между: МДА и

Динамика показателей окислительного стресса и апоптоза клеток венозной крови у пациентов старше 60 лет с отравлениями коррозивными веществами(N=23)

Показатель	Контрольные значения	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
МДА, мкмоль/л	4,59 (4,09; 5,98)	3,48 (3,19; 3,84) (n=24) p* = 0,00003	3,92 (3,53; 4,10) (n=14) p* = 0,00389	3,50 (3,13; 4,19) (n=17) p* = 0,00161
ОАА, ммоль/л	1,55 (1,49; 1,64)	1,36 (1,25; 1,65) (n=23) p* = 0,04456	1,37 (1,21; 1,42) (n=13) p* = 0,01289	1,24 (1,01; 1,43) (n=17) p* = 0,00018 p¹ = 0,03316
К, ус. ед.	2,33 (2,00; 2,73)	0,80 (0,71; 0,98) (n=23) p* < 0,00001 p² < 0,00001	0,84 (0,70; 1,12) (n=13) p* < 0,00001 p² = 0,00006	0,93 (0,87; 1,12) (n=17) p* < 0,00001 p¹ = 0,02454 p² < 0,00001
NOx, мкмоль/л	22,82 (18,18; 30,26)	16,23 (10,10; 23,85) (n=24) p* = 0,03103	23,29 (13,91; 28,92) (n=14)	19,83 (13,141; 24,14) (n=17)
ПРЦ, мВ	-39,26 (-18,97; -49,04)	-9,39 (-29,86; 13,72) (n=18) p* = 0,00082	-4,08 (-25,71; 8,65) (n=12) p* = 0,00048	9,16 (-10,74; 16,22) (n=13) p* = 0,00001
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,00 (5,10; 7,45)	12,70 (9,35; 13,98) (n=16) p* = 0,00007	10,00 (8,85; 11,40) (n=7) p* = 0,00121	11,00 (8,35; 18,10) (n=11) p* = 0,00077
DC(%)	0,93 (0,60; 1,29)	0,68 (0,40; 1,04) (n=16)	0,77 (0,60; 1,10) (n=7)	1,00 (0,60; 1,55) (n=11)
DC(абс), ·10 ⁶ /л	59,00 (38,00; 75,00)	76,20 (48,64; 138,27) (n=16)	66,00 (56,35; 122,60) (n=7)	99,50 (73,35; 218,40) (n=11) p* = 0,01111
РА, %	7,25 (5,87; 12,71)	10,00 (7,00; 14,39) (n=16)	11,80 (7,40; 13,89) (n=7)	7,80 (5,00; 13,79) (n=11) p² = 0,03174
ПА, %	0,12 (0,07; 0,20)	0,16 (0,07; 0,30) (n=16)	0,15 (0,04; 0,29) (n=7)	0,10 (0,07; 0,19) (n=11)

Примечание: * - отличие от показателя в контрольной группе ($p < 0,05$), ¹ - отличие от исходного показателя в группе ($p < 0,05$), ² - отличие от показателя в группе пациентов младше 60 лет ($p < 0,05$).

общим количеством лейкоцитов; NOx и общим количеством лейкоцитов, абсолютным и относительным количеством погибших лимфоцитов; умеренные значения между NOx и РА, ПА. На 3-и сутки прослеживается корреляционная связь между МДА относительным и абсолютным числом погибших лейкоцитов, ПА. Обобщая полученные данные, нельзя исключить, что у больных с КВ пожилого и старческого возраста исходно высокий уровень РА и ПА стимулирует перекисные процессы. Скулачев В.П. высказал предположение, что в результате апоптоза вырабатываются клетки с аномально высоким уровнем

продукции активных метаболитов кислорода [27].

Обработка полученных результатов исследований с применением факторного анализа у пациентов младше 60 лет (табл. 5) практически за весь период наблюдения выявила высокие факторные нагрузки показателей окислительного стресса в первых факторах: уровень МДА и К на 1-е сутки; ОАА и К на 3-и сутки; МДА и ОАА на 5-е сутки. В то время как высокие факторные нагрузки показателей апоптоза на этапах исследования наблюдали во втором и третьем факторах. Данное обстоятельство

Таблица 4

Значения коэффициентов корреляции Спирмена (r) между показателями окислительного стресса и апоптоза клеток крови у пациентов старше 60 лет с отравлениями коррозивными веществами

Группа	1-е сутки		3-и сутки		5-е сутки	
	пара	r	пара	r	пара	r
Маркеры окислительного стресса	ОАА-NOx ОАА-К NOx-К	-0,85 0,64 -0,52	МДА-NOx МДА-К ОАА-К	0,66 0,62 0,58	МДА-NOx МДА-К ОАА-NOx NOx-К NOx-ПРЦ	0,67 -0,43 -0,76 -0,45 0,51
Маркеры апоптоза	Лейкоциты-DC(абс)	0,43	Лейкоциты-DC(%) Лейкоциты-DC(абс) Лейкоциты-РА Лейкоциты-ПА DC(%) -РА DC(%) -ПА DC(абс)-РА DC(абс)-ПА РА-ПА	0,65 0,70 0,66 0,55 0,77 0,64 0,84 0,66 0,45	Лейкоциты-DC(абс) DC(%) -ПА DC(абс)-ПА	0,60 0,61 0,56
Маркеры окислительного стресса - Маркеры апоптоза	МДА-DC(%) МДА-DC(абс) ОАА-Лейкоциты NOx-Лейкоциты NOx-ПА К-Лейкоциты К-ПА ПРЦ-Лейкоциты ПРЦ-DC(%) ПРЦ-DC(абс)	0,45 0,49 -0,63 0,44 -0,43 -0,57 0,65 0,51 0,71 0,82	МДА-Лейк МДА-DC(%) МДА-DC(абс) МДА-РА ОАА-DC(%) ОАА-DC(абс) ОАА-ПА NOx-Лейкоциты NOx-DC(%) NOx-DC(абс) NOx-РА NOx-ПА К- Лейкоциты К-DC(%) К-DC(абс) К-РА ПРЦ-DC(%) ПРЦ-РА	0,82 0,62 0,68 0,67 0,42 0,44 0,54 0,79 0,78 0,71 0,67 0,50 0,68 0,63 0,65 0,61 -0,53 -0,51	МДА-DC(%) МДА-DC(абс) МДА-ПА NOx-DC(%) NOx-DC(абс) К-ПА ПРЦ-DC(абс) ПРЦ-ПА	0,65 0,75 0,70 0,57 0,76 -0,57 0,51 0,41

указывает на превалирующий вклад окислительно-восстановительного баланса организма в патогенез заболевания по сравнению с показателями апоптоза.

Для пациентов старше 60 лет наблюдали несколько другую картину (табл. 6). Высокими факторными нагрузками в первом и втором факторах за весь период наблюдения преимущественно были отмечены практически все показатели апоптоза. Показатели окислительного стресса ОАА и ПРЦ имели высокие факторные нагрузки в первом и втором факторах лишь на 1-е сутки, тогда как в третьем факто-

ре высокая факторная нагрузка обнаружена у МДА на 3-и сутки и показателем ОАА и значением К на 5-е сутки. Таким образом, в развитии заболевания у пациентов старше 60 лет преобладали нарушения апоптоза лимфоцитов периферической крови.

Заключение. Проведенные исследования выявили особенности нарушений в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови, а также апоптоза лимфоцитов венозной крови в первые 5 суток от момента отравления. У пациентов моложе 60 лет в ответ на поступление в организм токсиканта первыми ак-

Таблица 5

Факторный анализ показателей окислительного стресса и апоптоза для пациентов младше 60 лет (N=38)

Показатель	1-е сутки			3-и сутки			5-е сутки		
	Факторы			Факторы			Факторы		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
МДА, мкмоль/л	-0,94	-0,28	0,12	-0,07	-0,03	-0,16	0,64	0,50	0,02
ОАА, ммоль/л	0,17	-0,21	0,05	-0,92	0,15	-0,10	0,46	0,25	0,25
К, ус. ед.	-0,90	0,10	0,01	0,51	-0,33	-0,01	0,09	0,28	-0,18
НОх, мкмоль/л	-0,05	0,16	-0,18	-0,11	0,07	-0,91	-0,12	0,14	-0,17
ПРЦ, мВ	-0,35	-0,17	-0,04	0,11	0,22	-0,03	0,21	0,16	-0,09
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,13	0,10	0,19	-0,08	-0,10	0,31	0,02	0,95	0,13
DC(%)	-0,08	0,10	0,97	0,21	-0,65	-0,06	0,06	-0,27	0,86
DC(абс), ·10 ⁶ /л	-0,02	0,05	0,89	0,12	-0,93	0,10	0,13	0,24	0,96
РА, %	0,11	0,23	0,30	0,10	0,20	-0,30	-0,26	0,35	0,70
ПА, %	-0,01	0,16	0,04	0,10	0,02	0,03	0,18	-0,01	0,09

Таблица 6

Факторный анализ показателей окислительного стресса и апоптоза для пациентов старше 60 лет (N=23)

Показатель	1-е сутки			3-и сутки			5-е сутки		
	Факторы			Факторы			Факторы		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
МДА, мкмоль/л	-0,03	0,24	0,03	-0,13	-0,03	0,94	0,25	-0,01	-0,19
ОАА, ммоль/л	0,57	0,22	0,08	0,12	0,17	0,06	0,09	0,09	0,98
К, ус. ед.	-0,33	0,06	-0,12	-0,31	-0,25	0,03	0,12	0,03	-0,76
НОх, мкмоль/л	0,28	0,10	0,07	0,02	0,26	-0,01	-0,18	-0,19	0,23
ПРЦ, мВ	0,93	0,04	-0,08	0,79	0,05	0,01	-0,24	0,89	-0,15
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	0,93	0,08	-0,03	0,46	0,21	-0,06	-0,03	0,98	0,12
DC(%)	-0,06	1,00	0,03	-0,07	-0,21	0,42	0,17	-0,11	-0,17
DC(абс), ·10 ⁶ /л	-0,27	0,52	0,12	-0,87	0,30	0,25	-0,39	-0,70	-0,20
РА, %	0,62	0,64	-0,04	0,23	-0,92	-0,03	0,93	-0,04	0,04
ПА, %	0,51	0,81	0,02	-0,01	-0,93	0,09	0,54	-0,40	-0,09

тивизируются перекисные процессы, о чем свидетельствует развитие окислительного стресса и его нарастание в динамике. В тоже время, несмотря на первичное увеличение количества лимфоцитов на ранних стадиях апоптоза, показатель позднего апоптоза соответствует контрольному значению. И только по мере нарастания интенсивности окислительного стресса активизируются процессы апоптоза. Это указывает на развитие у лиц работоспособного возраста адекватной реакции на острую химическую травму.

У лиц старше 60 лет как в момент отравления, так и на протяжении 5-и суток, отмечается значительное смещение баланса в системе ПОЛ и АОС в сторону антиоксидантной системы крови, это подтверждается низкими значениями показателя окислительного стресса. При этом отмечается низкая активность системы в целом. Первично активируется апоптоз лимфоцитов венозной крови, а затем процессы перекисидации. Следовательно, у этой категории больных отсутствует адекватная реакция на острую химическую травму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Остепенко Ю.Н., Ковалев А.В., Гасимова З.М., Зайковский В.В. Токсикологическая помощь населению российской федерации: состояние и проблемы. Токсикологический вестник. 2014; (3): 2-8.
2. Данные Федеральной службы государственной статистики. Заболеваемость населения по основным классам болезней. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls (accessed 25 may 2020).
3. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., Osterthaler K.M., Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clinical toxicology. 2018; 56(12): 1213-415.
4. Лужников Е.А., ред. Медицинская токсикология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
5. Орлов Ю.П., Орлова Н.В., Михеев Е.Ю., Бенескриптов И.С. Отравления уксусной кислотой. Новый взгляд на старую проблему «русской болезни»: методическое пособие для врачей. Омск: Тактик-Студио; 2015.
6. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Барсукова И.М., Насибуллина А.Р., Каллойда Д.А. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации. Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(4): 373-378.
7. Прохоровская А.Г., Кувакова Р.И., Мокрушин А.В., Ильашенко К.К., Суходолова Г.Н., Белова М.В. Федеральные клинические рекомендации. Токсическое действие разъедающих веществ. Токсическое действие мыл и детергентов. Москва; 2014.
8. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. 3-е изд. Москва: Медицина; 1999.
9. Клодченко Н.П. Гемокоагуляционные нарушения при отравлениях уксусной кислотой. Клиническая медицина. 1973; 51(9): 123-127.
10. Белова М.В., Ильашенко К.К., Лужников Е.А., Нимаев Ж.Ц., Пинчук Т.П. Окислительный стресс при острых отравлениях веществами прижигающего действия. Токсикологический вестник. 2007; (6): 33-37.
11. Царькова Т.Г., Евсеев А.К., Поцхверия М.М., Симонова А.Ю. Мониторинг потенциала при разомкнутой цепи в плазме крови у пациентов с острыми отравлениями веществами прижигающего действия. Успехи в химии и химической технологии. 2017; 31(6): 8-10.
12. Ильашенко К.К., Белова М.В., Симонова А.Ю., Боровкова Н.В., Андреев Ю.В., Поцхверия М.М. Апоптоз клеток крови у геронтологических больных с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2017; 6(3): 210-215.
13. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов по тесту с тиобарбитуровой кислотой. Вопросы медицинской химии. 1987; 33(1): 118-122.
14. Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Колесников В.А., Гольдин М.М., Давыдов А.Д., Волков А.Г. и др. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови. Электрохимия. 2010; 46(5): 569-573.
15. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови. Биомедицинская химия. 2004; 50(1): 79-85.
16. Калинина В.Н., Соловьев В.И. Введение в многомерный статистический анализ: учебное пособие. Москва; 2003.
17. Белова М.В., Ильашенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. Общая реаниматология. 2009; 5(6): 40-5.
18. Клычникова Е.В., Тазина Е.В., Смирнов С.В., Спиридонова Т.Г. Жиркова Е.А., Борисов В.С. и др. Взаимосвязь биохимических показателей окислительного стресса, эндогенной интоксикации и регуляции сосудистого тонуса у больных с ожоговой травмой. Анестезиология и реаниматология. 2015; (1): 45-9.
19. Поцхверия М.М., Евсеев А.К., Симонова А.Ю., Клычникова Е.В., Горончаровская И.В., Маткевич В.А. и др. Взаимосвязь потенциала платинового электрода при разомкнутой цепи в плазме крови и коэффициента окислительного стресса у пациентов с острыми отравлениями веществами прижигающего действия. Токсикологический вестник 2018; (2): 7-12.
20. Bendich A., D'Apolito P., Gabriel E., Machlin I.J. Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen. Federation Proceedings. 1983; 42(4): 923.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. Lancet. 1984; 323(8391): 1396-1397.
22. Бобырев В.Н., Почерняева В.Ф., Стародубцев С.Г., Бобырева Л.Е., Дубинская Г.М., Воскресенский О.Н. Специфичность системы антиоксидантной защиты органов и тканей - основа дифференцированной фармакотерапии антиоксидантами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 1994; 57(1): 47-54.
23. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любицкий О.Б., Владимиров Ю.А. Антиоксидантная активность сыворотки крови. Вестник РАМН. 1999; (2): 15-22.
24. Vilmaz T., Kogan E.G. The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2004; 68(8): 1053-1058.
25. Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes. Agents Actions. 1987; 20(1-2): 77-86.
26. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. Москва: Слово; 2006.
27. Skulachev V.P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. Apoptosis. 2006; 11 (4): 473-485.

REFERENCES:~

1. Ostapenko Y.N., Kovalev A.V., Gasimova Z.M., Zaikovskiy V.V. Toxicological aid to population of the Russian Federation: status and problems. Toxicological Review. 2014; (3): 2-8 (in Russian).
2. Data from the Federal State Statistics Service. The incidence of the population according to the main disease classes. Available at: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls (accessed 25 may 2020).
3. Gummin D.D., Mowry J.B., Spyker D.A., Brooks D.E., Osterthaler K.M., Banner W. 2017 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 35th Annual Report. Clinical toxicology. 2018; 56(12): 1213-1415.
4. Luzhnikov E.A., ed. Medical toxicology. Moscow: GEOTAR Media; 2012 (in Russian).
5. Orlov Y.P., Orlova N.V., Mikheev E.Y., Benescriptov I.S. Acetic acid poisoning. A new look at the old "Russian disease" problem. Omsk: Taktik-Studio; 2015 (in Russian).
6. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Barsukova I.M., Nasibullina A.R., Kalloyda D.Y. The analysis of toxicological situation according to three specialized centers of Russian Federation. Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care". 2019; 8(4):373-378 (in Russian).
7. Prokhorovskaya A.G., Kuvakova R.I., Mokrushin A.V., Ilyashenko K.K., Sukhodolova G.N. Federal clinical guidelines. Toxic effect of corrosive substances. Toxic effects of soaps and detergents. Moscow; 2014 (in Russian).
8. Luzhnikov E.A. Clinical toxicology. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
9. Klodchenko N.P. Hematology and coagulation disorders in case of acetic acid poisoning. Clinical Medicine. 1973; 51(9): 123-127 (in Russian).
10. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Luzhnikov E.A., Nimaev Z.T., Pinchuk T.P. Oxidative stress in acute poisoning by cauterant agents. Toxicological Review. 2007; (6): 33-37 (in Russian).
11. Tsarkova T.G., Evseev A.K., Potshkveriya M.M., Simonova A.Yu. Blood plasma open circuit potential monitoring in patients with acute poisoning by cauterants. Advances in chemistry and chemical technology. 2017; 31(6): 8-10 (in Russian).
12. Ilyashenko K.K., Belova M.V., Simonova A.Y., Borkovkova N.V., Andreyev Y.V., Potshkveriya M.M. Apoptosis of blood cells in geriatric patients with psychopharmacological drug. Russian Sklifosovskiy Journal "Emergency Medical Care". 2017; 6(3): 210-215 (in Russian).
13. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Methods of determining lipid peroxidation products in the serum using a thiobarbituric acid test. Questions of medical chemistry. 1987; 33 (1): 118-122 (in Russian).
14. Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Kolesnikov V.A., Goldin M.M., Davydov A.D., Volkov A.G. et al. Measurements of platinum electrode potential in blood and plasma and serum. Electrochemistry. 2010; 46 (5): 569-573 (in Russian).
15. Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Analysis of nitrites/nitrates (NOx) in serum. Biomedical chemistry. 2004; 50(1): 79-85 (in Russian).
16. Kalinina V.N., Soloviev V.I. Introduction to multivariate statistical analysis. Tutorial. Moscow; 2003 (in Russian).
17. Belova M.V., Ilyashenko K.K., Luzhnikov Y.A. Oxidative stress in emergency toxicology. General Reanimatology. 2009; 5(6): 40-45 (in Russian).
18. Klychnikova E.V., Tazina E.V., Smirnov S.V., Spiridonova T.G., Zhirkova E.A., Borisov V.S. et al. Correlation between biochemical parameters of oxidative stress, endogenous intoxication and regulation of vascular tone in patients with burn injury.

- Anesthesiology and resuscitation. 2015; (1): 45-49 (in Russian).
19. Potskhveriya M.M., Evseev A.K., Simonova A.Y., Klychnikova E.V., Goroncharovskaya I.V., Matkevich V.A. et al. Interrelation of platinum electrode open circuit potential in the blood plasma and oxidative stress coefficient in patients with acute poisoning by cauterant agents. Toxicological Review. 2018; (2): 7-12 (in Russian).
20. Bendich A., D'Apolito P., Gabriel E., Machlin I.J. Modulation of the immune system function of guinea pigs by dietary vitamin E and C following exposure to oxygen. Federation Proceedings. 1983; 42(4): 923.
21. Halliwell B., Gutteridge J.M.C. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. Lancet. 1984; 323(8391): 1396-1397.
22. Bobyrev V.N., Pochernyaeva V.F., Starodubtsev S.G., Bobyreva L.E., Dubinskaya G.M., Voskresensky O.N. The specificity of the antioxidant protection systems of the organs and tissues - a basis for the differentiated pharmacotherapy with antioxidants. Experimental and clinical pharmacology. 1994; 57(1): 47-54 (in Russian).
23. Klebanov G.I., Teselkin Yu.O., Babenkova I.V., Lyubitsky O.B., Vladimirov Yu.A. Serum antioxidative activity. Vestnik RAMN. 1999; (2): 15-22 (in Russian).
24. Vilmaz T., Kogan E.G. The role of oxidants and antioxidants in adenoid hypertrophy in children. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2004; 68(8): 1053-1058.
25. Anderson R., Lukey P.T., Theron A.J., Dippenaar U. Ascorbate and cysteine-mediated selective neutralisation of extracellular oxidants during N-formyl peptide activation of human phagocytes. Agents Actions. 1987; 20(1-2): 77-86.
26. Menshchikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar I.A., Krugovykh N.F., Trufakin V.A. Oxidative stress. Prooxidants and antioxidants. Moscow: Slovo; 2006. (in Russian).
27. Skulachev V.P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis. Apoptosis. 2006; 11 (4): 473-485.

K.K. Il'yashenko, A.K. Evseev, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova, I.V. Goroncharovskaya, A.Yu. Simonova, E.V. Tazina, A.N. El'kov, M.M. Potskhveriya, A.K. Shabanov, Yu.V. Andreev

FEATURES OF DISTURBANCE OF OXIDATIVE STRESS MARKERS AND VENOUS BLOOD CELLS APOPTOSIS IN THE EARLY STAGE OF ACUTE POISONING BY CORROSIVE SUBSTANCES

Skifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation

The character of disturbance of oxidative stress markers and venous blood cells apoptosis in patients with corrosive substances poisoning in early stage was studied. In the first 5 days for the estimation of the oxidative stress severity the lipid peroxidation (LPO) products, antioxidant system (AOS) state and value of the platinum electrode open circuit potential (OCP) were determined. Apoptosis was studied by measuring of apoptotic lymphocytes and dead leukocytes concentration. It was found that in patients younger than 60 years in response to the intake of corrosive substance, peroxidation processes are the first to activate, as evidenced by the oxidative stress development and its increase in dynamics. The apoptosis processes are activated only as oxidative stress severity increase which indicates the development of an adequate reaction to the acute chemical trauma in persons of working age. Contrariwise, in patients older than 60 years apoptosis of venous blood lymphocytes is first activated followed by peroxidation processes activation. Moreover, the low activity of LPO/AOS system is noted in the whole. This fact indicates the absence of an adequate reaction to the intake of corrosive substance in this category of patients.

Keywords: acute poisoning, corrosive substance, oxidative stress, apoptosis, antioxidant activity, patient age.

Quote: K.K. Il'yashenko, A.K. Evseev, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova, I.V. Goroncharovskaya, A.Yu. Simonova, E.V. Tazina, A.N. El'kov, M.M. Potskhveriya, A.K. Shabanov, Yu.V. Andreev. Features of disturbance of oxidative stress markers and venous blood cells apoptosis in the early stage of acute poisoning by corrosive substances Toxicological Review. 2021; 2:23-32.

Материал поступил в редакцию 09.06.2020 г.



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ГАММА-ГИДРОКСИМАСЛЯНОЙ КИСЛОТОЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ (ПО ДАННЫМ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА)

А.Г. Синенченко,
А.Н. Лодягин,
Б.В. Батоцыренов,
О.Л. Балабанова

ГБУ Санкт-Петербургский
научно-исследовательский
институт скорой помощи
им. И.И. Джанелидзе,
192242, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Цель исследования - изучить эпидемиологию и клинические особенности острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой у больных токсикологического профиля, поступивших в многопрофильный стационар, за период с X.2017 - III.2020 гг. **Материалы и методы исследования.** Проведен анализ распространенности и структуры острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой (ГОМК) по данным отчетов химико-токсикологических исследований, за период X.2017-III.2020 гг. Проведено клиническое обследование 200 человек, госпитализированных в токсикологические отделения (ТО) многопрофильного стационара с отравлением ГОМК. При статистической обработке материала использованы числовые характеристики переменных с оценкой их точности и надежности. Номинальные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический корреляционный анализа (ρ -Спирмена). Для проведения эпидемиологического анализа использованы аналитические методы, направленные на оценку временных факторов с выделением скользящей средней и автокорреляционный анализ.

Результаты и обсуждение. Установлено, что за период с X.2017-III.2020 гг. среди больных, поступивших в ТО многопрофильного стационара с острыми отравлениями наркотическими средствами (НВ) и психоактивными веществами (ПАВ), лица в биологических средах которых обнаруживалась ГОМК составили – от 20,1 до 40,1%. Доказано преобладание острых отравлений изучаемого класса у больных мужского пола (86%), трудоспособного возраста (средний возраст составил – $34,2 \pm 2,9$ лет). В качестве прекурсора ГОМК больные использовали – 1,4-бутандиол (1,4-БД) – в 95% случаев. Динамика встречаемости острых отравлений ГОМК за трехлетний период имела неравномерный характер, с пиками максимальных значений – в августе ($Me=168$), марте ($Me=90$) и сентябре ($Me=103$) и низкими показателями – в июне ($Me=71$) и общей тенденцией к росту – $y=6,6573x+343,23$, $R^2=0,053$. Степень тяжести острых отравлений ГОМК на момент поступления по шкале PSS составила – $2,2 \pm 0,57$ баллов, PSSSP – $22,7 \pm 2,17$ баллов. Острые отравления ГОМК характеризовались признаками токсико-гипоксической энцефалопатии, клинически проявлявшиеся в виде угнетения сознания до уровня глубокого оглушения – кома. Длительность стационарного лечения больных составила ($1,76 \pm 3,7$, $min=1$, $max=35$) суток, период нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составил – $4,2 \pm 0,4$ часа. Увеличение сроков госпитализации (больше суток) было обусловлено соматическими осложнениями острого отравления (нозокомиальная пневмония, системный рабдомиолиз, острая почечная недостаточность) – в 14% случаев, тяжелым абстинентным синдромом с делириозным помрачением сознания – в 3,5% случаев. Постинтоксикационный период характеризовался абстинентным синдромом средней тяжести – $13,7 \pm 2,1$ баллов, по шкале CIWA-Ar. Делириозный синдром отличался затяжным течением ($9,5 \pm 1,2$ суток), атипичной клинической картиной, метаболическими нарушениями. Показатель летальности по причине острых отравлений ГОМК увеличился с 0,09 до 0,22%, в 2019 г. Причиной смерти явились выраженные дистрофические изменения внутренних органов и разной степени выраженности нарушения микроциркуляции. **Заключение.** Сведения

Синенченко Андрей Георгиевич (Sinchenko Andrej Georgievich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, andreysin2013@yandex.ru;

Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Aleksey Nikolaevich), доктор медицинских наук, доцент, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург;

Батоцыренов Баир Васильевич (Batotsyrenov Bair Vasil'evich), доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург;

Балабанова Ольга Леонидовна (Balabanova Olga Leonidovna), кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург.

о распространенности, динамике и летальности острых отравлений ГОМК за период с X.2017-III.2020 гг. свидетельствуют об их высокой эпидемиологической значимости для жителей Санкт-Петербурга, определяют необходимость совершенствования мер профилактики распространенности прекурсоров ГОМК (1,4-БД) среди молодежи, изменений тактики ведения пациентов с острыми отравлениями ГОМК, осложненными делириозным помрачением сознания, в виде экстренной госпитализацией больных в ОРИТ.

Ключевые слова: острые отравления, гамма-гидроксимасляная кислота, 1,4-бутандиол, эпидемиология.

Цит: А.Г. Синенченко, А.Н. Лодягин, Б.В. Батоцыренов, О.Л. Балабанова. Эпидемиология острых отравлений гамма-гидроксимасляной кислотой в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара). Токсикологический вестник. 2021; 2:33-40.

Введение. Актуальность исследования определяется увеличением количества синтетических наркотических средств, прекурсоров и, соответственно, количества отравлений данными соединениями среди населения, как нашей страны, так и зарубежом [1,2,3,4,5]. Согласно данным Системы раннего оповещения Европейского союза, только в 2014 году впервые было выявлено 101 новое психоактивное вещество, а в период 2009 по 2018 гг. было зарегистрировано 730 новых психоактивных веществ [6]. Кроме того, в последние годы в Европейских странах и Российской Федерации (РФ) высокую распространенность среди молодежи получили прекурсоры ГОМК (1,4-бутандиол и гамма-бутиролактон), приобретаемые на нелегальном рынке, часто с использованием интернет-ресурсов [7,8,9,10,11].

ГОМК, нередко распространяемый на нелегальном рынке как «буратино», «жидкий X», «Сок», «Милс», «Фантазия» является депрессантом центральной нервной системы, но его специфическое действие, в настоящее время, до конца не изучено. Некоторые авторы утверждают, что ГОМК связывается с ГАМКВ – рецепторами и GHB-специфическими рецепторами [12], что способствует увеличению дофамина в головном мозге, а также увеличению высвобождения таких эндогенных опиоидов, как диноर्फина [13]. Данные об эпидемиологической распространенности острых отравлений ГОМК и ее прекурсорами на территории РФ приводятся в ограниченном количестве работ [14,15], и не отражают клинических особенностей отравлений, гендерные характеристики больных, многолетние тенденции, что также, обуславливает актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: изучить эпидемиологию и клинические особенности острых отравлений ГОМК у больных токсикологического профиля, поступивших в многопрофильный стационар, за период с X.2017 – III.2020 гг.

Материалы и методы исследования. Исследование включало в себя изучение журналов регистрации химико-токсикологических исследо-

ваний биологических сред поступивших в центр лечения острых отравлений многопрофильного стационара, за период с X.2017 – III.2020 гг., клиническое обследование – 200 человек, проходивших лечение в токсикологических отделениях с отравлением ГОМК. Для обнаружения ГОМК в биологических средах в лаборатории центра лечения острых отравлений использовался газовый хроматограф с масс-спектрометрическим детектором низкого разрешения GCMS-QP2010 SE (Shimadzu, Япония). Материалом для исследования служила моча пациентов, полученная стандартным способом. Клиническое обследование больных включало в себя – оценку степени тяжести острых отравления по специализированной скоринговой системе в виде таблицы оценки степени тяжести отравлений – Poisoning Severity Score (PSS), разработанной Европейской ассоциацией токсикологов IPCS/EC/EAPCCT (2017), с подсчетом суммы баллов и введением диагностического веса признаков от 1 до 3 баллов, интегральную оценку тяжести состояния обследуемых по шкале PSSSP [16], сбор анамнестических сведений, оценку выраженности абстинентных проявлений по шкале CIWA-Ar [17]. Статистическая обработка материала производилась с помощью пакета прикладных программ для статистической обработки данных Statistica 10.0 с определением числовых характеристик переменных с оценкой их точности и надежности. Номинальные данные сравнивались с помощью критерия χ^2 с поправкой на непрерывность. Для сравнения количественных показателей использовали непараметрический корреляционный анализ (р-Спирмена). Для проведения эпидемиологического анализа использованы аналитические методы, направленные на оценку временных факторов с выделением скользящей средней; автокорреляционный анализ – для установления сезонной декомпозиции временного ряда, автокорреляционного коэффициента и тренд-циклической составляющей.

Результаты и обсуждение. В общей структуре химико-токсикологических исследований,

выполненных больным, госпитализированным в многопрофильный стационар в период с X.2017 по III.2020 гг. с острыми отравлениями наркотическими веществами (НВ) и психоактивными веществами (ПАВ), ГОМК в биологических средах обнаруживалась – в 21,1 – 40,1% случаях (табл.1).

Как следует из представленных в таблице 1 данных, наибольший пик поступления больных с отравлением ГОМК наблюдался в 2019 г. (1337), с коэффициентом прироста (в 8,5 раз) и темпом прироста – в 857%, в сравнении с 2017 г. (156). Необходимо отметить, что в период с января по март 2020 г. количество госпитализированных с данным видом отравлений превысил показатель за 3-х месячный период 2017 г. (ноябрь-декабрь) – в 2,9 раза с темпом прироста – 259,9%. Коэффициент летальности за 3-х летний период увеличился с нулевого значения (2017 г.) до 0,22 % (2019 г.). Полученные данные подтверждают результаты ранее проведенных эпидемиологических исследований, свидетельствующих об увеличении распространенности нового класса наркотических веществ в молодежной среде [18].

Многолетняя динамика встречаемости острых отравлений ГОМК среди больных, госпитализированных в токсикологические отделения многопрофильного стационара, характеризовалась циклическими колебаниями с пиками максимальных значений – в августе (Me=168), марте (Me=90) и октябре (Me=103) и низкими – в июне (Me=71), в среднем за период с X.2017 – III.2020 гг. (рис.1).

Как видно из рисунка 1, в динамическом временном ряду наблюдались неодинаковой продолжительности периоды, как подъема, так и спада поступлений больных с острыми отравлениями

ГОМК. С учетом среднемесячных значений отчетливые периоды роста наблюдались – с января по апрель (Me=83-106,5) и с июня по август (Me=71-168), которые чередовались резким снижением поступлений – с мая по июнь (Me=100,5-71), с августа по сентябрь (Me=168-95) и с октября по декабрь (Me=103-80), выявлена общая тенденция к росту динамики встречаемости ($y=6,6573x+343,23$, $R^2=0,0536$) и ее зависимость от увеличения общего количества поступлений больных с острыми отравлениями НВ и ПАВ ($y=0,6434x+93,735$, $R^2=0,0372$), ($R = 0,6$, $p \leq 0,05$), за изучаемый временной период. Неравномерный внутригодовой показатель встречаемости острых отравлений демонстрирует сезонный характер употребления ГОМК среди населения Санкт-Петербурга, что находит свое подтверждение в работе ВанХунга Т. (2019), доказывающего об увеличении преступлений, связанных с употреблением НВ в зависимости от времени года [19].

Изучение структуры острых отравлений ГОМК по данным химико-токсикологических исследований установило уменьшение вида употребления «без сочетания с другими наркотическими веществами» – с 96,1% до 57,2% случаев, в 2020 г. (табл.2).

Следует отметить, что за период с X.2019 по III.2020 гг., увеличилось количество отравлений в результате «сочетанного приема ГОМК и других НВ или ПАВ» – с 3,9 до 42,8% случаев, с коэффициентом прироста в 2020 г. – в 28,8 раза (с 6 до 173 случаев), уменьшилось число случаев сочетанного употребления ГОМК вместе с одним НВ или ПАВ – с 83,3 до 73,9% случаев, увеличилось количество употребления токсиканта с не-

Таблица 1

Качественная эпидемиологическая характеристика встречаемости ГОМК в биологических средах больных многопрофильного стационара, за период с X.2017 – III.2020 гг. (по данным химико-токсикологических исследований)

Временной период	НВ и ПАВ в БС	ГОМК в БС		min; max (абс)	Q25;Q75 (абс)	К р/с, раз	Т р/с, %	L,%
	абс	абс	%					
2017 (X-XII)	737	156	21,1	44;57	44;57	-	-	0
2018 (I-XII)	3293	1049	31,8	36;209	69;83,5	6,7	672,4	0,09
2019 (I-XII)	3472	1337	38,5	83;142	96,5;128,5	8,5	857	0,22
2020 (I-III)	1005	404	40,1	102;174	102;174	2,9	259,9	0

Примечание: К р/с – коэффициент роста/снижения, Т р/с – темп роста/снижения, L – показатель летальности, БС – биологические среды.

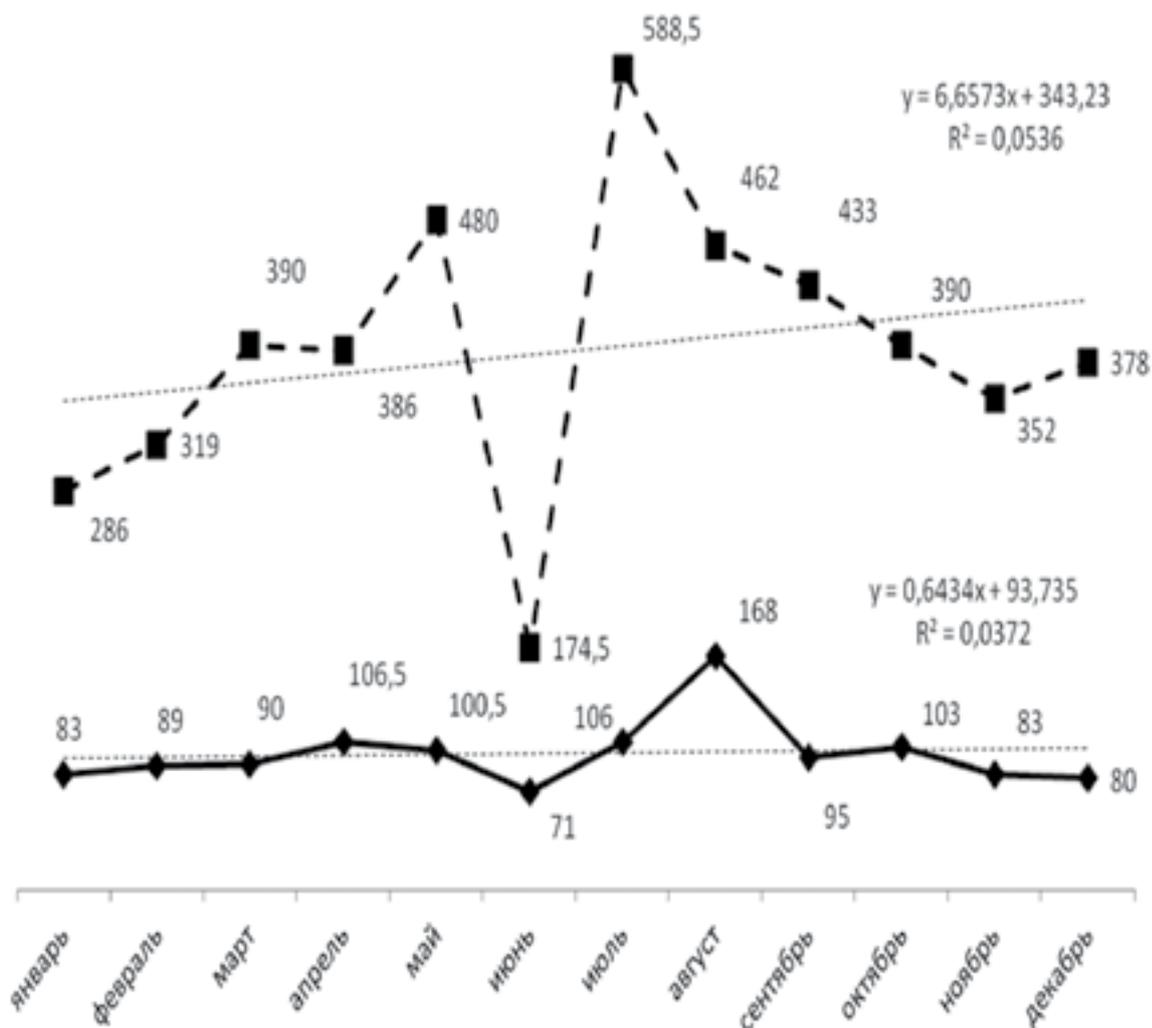


Рис. 1. Многолетняя динамика распространенности острых отравлений НВ, ПАВ и ГОМК с учетом среднемесячных (медианных) значений и тренд циклической составляющей, за период с X.2017 – III.2020 гг.

Примечание: верхний график – динамика острых отравлений НВ и ПАВ, нижний график – динамика острых отравлений ГОМК, пунктирная линия – прямолинейная регрессия.

сколькими НВ или ПАВ – с 16,6 до 26,1% случаев. Чаще для сочетанного приема больные, вместе с ГОМК, использовали синтетические катиноны – альфа-РVP (57,3%), амфетамин и метаамфетамин (18%), тетрагидроканнабинол (ТГК) (9,8%), реже другие НВ, что подтверждается данными зарубежных исследований (рис.2) [20].

На следующем этапе работы было проведено клиническое обследование 200 человек, госпитализированных в токсикологические отделения многопрофильного стационара с острыми отравлениями ГОМК. В ходе работы установлено, что чаще госпитализировались лица мужского пола – 86% (172), средний возраст составил – 34,2±6,9 лет, в качестве прекурсора ГОМК употребляли –

1,4 – бутандиол – (95%,190), преобладал эпизодический характер употребления токсиканта – 68% (136) (табл.3).

Как видно из таблицы 3, при поступлении сопутствующая соматическая патология в виде травм, ожогов, обморожений, синдрома позиционного сдавления диагностировалась – в 74% случаев. Чаще больные доставлялись с улицы и ночных клубов в состоянии выключенного сознания. Степень тяжести острого отравления на момент поступления по шкале PSS составила – 2,2±0,57 балла, PSSSP – 22,7±2,17 баллов. Острые отравления ГОМК характеризовались признаками токсико-гипоксической энцефалопатии, клинически проявлявшейся в виде угнетения сознания до

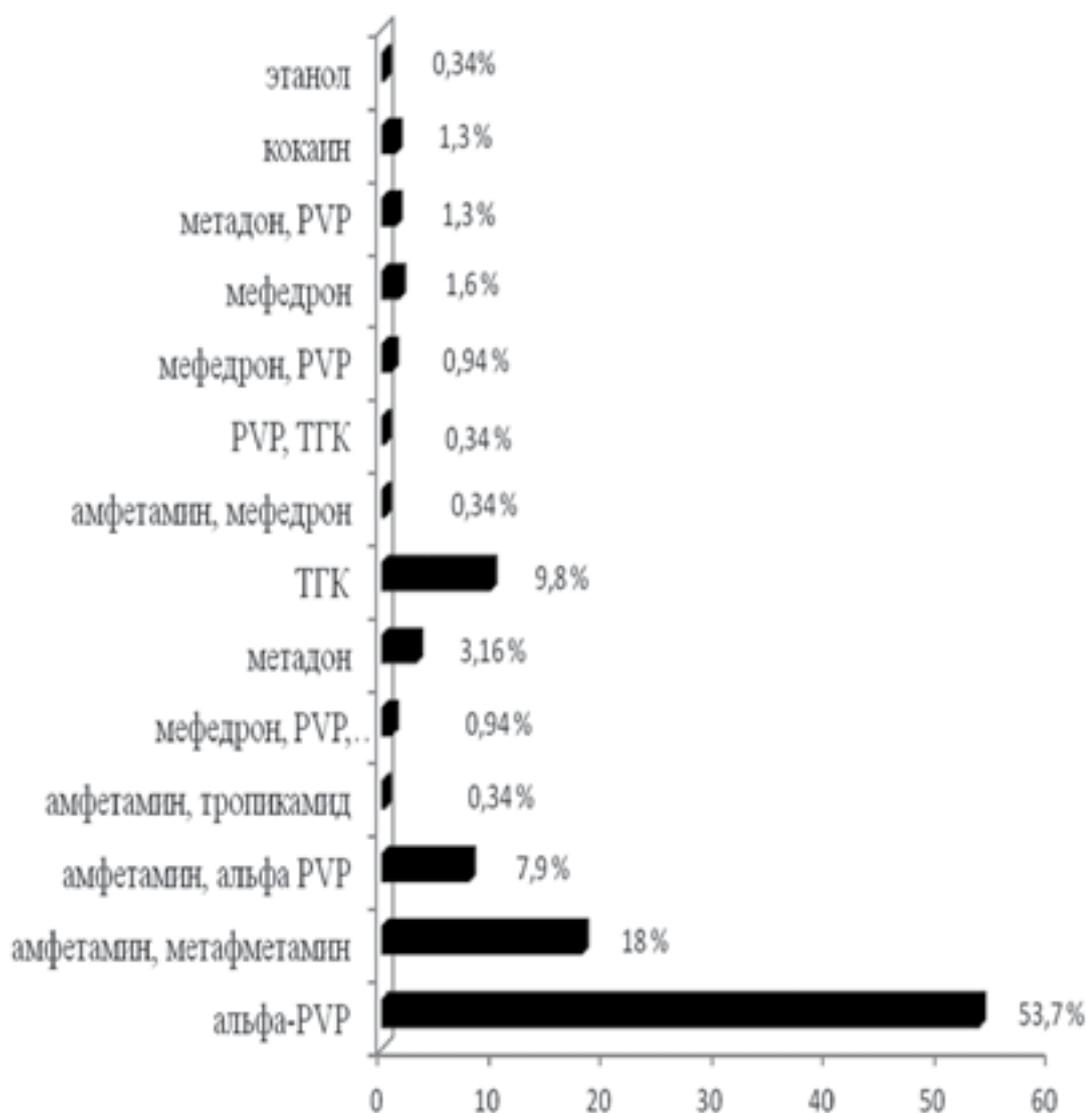


Рис.2. Процент встречаемости больных с сочетанными формами употребления ГОМК и других НВ или ПАВ, в период с X.2017 – III.2020 гг. (по данным химико-токсикологического исследования)

уровня глубокого оглушения – кома и неврологическими расстройствами (судорожный синдром), нарушениями функции дыхания по центральному и аспирационно-обтурационному механизмам, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы (брадикардией, артериальной гипотонией, относительной гиповолемией с развитием циркулярного коллапса), нарушениями метаболизма (респираторным ацидозом). Длительность стационарного лечения больных составила – $1,76 \pm 3,7$ суток ($\min=1$, $\max=35$), из которых период нахождения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии составил – $4,2 \pm 0,40$ часа. Увеличение сроков госпитализации (больше суток) было обусловлено соматически-

ми осложнениями (нозокомиальная пневмония, системный рабдомиолиз, острая почечная недостаточность) – в 14% случаев, тяжелым абстинентным синдромом с делириозным помрачением сознания – в 3,5% случаев. Следует отметить, что постинтоксикационный период в большем проценте случаев характеризовался абстинентным синдромом средней тяжести – $13,7 \pm 2,1$ баллов, по шкале CIWA-Ar. Из основных симптомов абстинентного периода преобладали: синусовая тахикардия (80%); гиперемия, сухость кожных покровов (75%); задержка стула (90%); тошнота, рвота (55%), двигательное беспокойство (47%). Продолжительность клинических абстинентных проявлений в среднем составила – $7,12 \pm 1,2$ часа.

Таблица 2

Встречаемость острых отравлений ГОМК в сочетании с другими НВ или ПАВ в период с X.2017 – III.2020 гг. (по данным химико-токсикологического исследования)

№ п/п	ГОМК	Временной период							
		2017		2018		2019		2020	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1	Без сочетания с другими НВ или ПАВ	150	96,1*	1017	96,9*	1232	92,1*	231	57,2
2	В сочетании с другими НВ или ПАВ, в том числе:	6	3,9	32	3,1	105	7,9	173	42,8
	в сочетании с одним НВ или ПАВ	5	83,3*	16	50	72	68,5*	128	73,9*
	в сочетании с несколькими НВ или ПАВ	1	16,6	16	50	33	31,5	45	26,1
3	Всего	156	100	1049	100	1337	100	404	100

Примечание: * – статистически значимое внутригодовое отличие $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Общая характеристика больных, госпитализированных в токсикологические отделения с острым отравлением ГОМК

Наименования показателя	Результат n=200
Возраст (лет) Me±SD, [Q25;Q75]	34,2±6,9, [24;39]
Мужчины, абс. (%) Женщины, абс. (%)	172 (86) 28 (14)
Употребление прекурсоров ГОМК: 1,4 – бутандиол, абс, (%) гамма-бутиролактон, абс, (%)	190 (95) 10 (5)
Характер употребления: систематическое, абс, (%) эпизодическое, абс, (%)	64 (32) 136 (68)
Сопутствующая патология при поступлении (травмы, ожоги, отморожения, синдром позиционного сдавления), абс.(%)	74 (37)
Степень тяжести острых отравлений по шкале PSS, балл Me±SD, [Q25;Q75]	2,2±0,57 [1,9;2,8]
Количественная оценка по PSSSP, балл Me±SD, [Q25;Q75]	22,7±2,17 [16,2;24,6]
Длительность лечения, Me±SD, суток [min-max]	1,76±3,7, [1-35]
Осложнения (нозокомиальная пневмония, системный рабдомиолиз, острая почечная недостаточность), абс. (%)	28 (14)
Постинтоксикационный делирий, абс. (%)	7 (3,5)
Степень тяжести постинтоксикационного абстинентного синдрома по шкале CIWA-Ar, балл Me±SD, [Q25;Q75]	13,7±2,1 [8,5;17,3]

Делириозный синдром отличался затяжным течением ($9,5 \pm 1,2$ суток), атипичной клинической картиной, метаболическими нарушениями в виде компенсированного метаболического лактатацидоза, гипераммониемии.

При изучении актов судебно-медицинского заключения летальный случаев (4) острых отравлений 1,4-бутандиолом были выявлены наиболее часто диагностируемые гистологические изменения: нарушения микроциркуляции – 80%, гипотрофия и атрофия кардиомиоцитов – 80%, острая эмфизема легких – 75%, очаговая дистрофия печени – 60%. Концентрация ГОМК в плазме крови составила – $213,3 \pm 1,3$ мг/л. Данные органические изменения клеток были обусловлены влиянием продуктов метаболизма 1,4-бутандиола (альдегидными и (или) кислотными метаболитами), что находит свое подтверждение в работах других авторов [21].

Заключение. Таким образом, настоящее исследование доказало, что проблема острых отравлений ГОМК и ее прекурсорами требует дальнейшего изучения и представляет исключительную практическую значимость. Обнаруженные клинические особенности данных отравлений, их

осложнения, характеристика постинтоксикационного периода должны учитываться врачами-токсикологами при оказании медицинской помощи поступающим пациентам.

Выводы.

1. За период с X.2017-III.2020 гг. наблюдается рост встречаемости острых отравлений ГОМК среди пациентов мужского пола, трудоспособного возраста, госпитализированных в многопрофильный стационар – с 20,1 до 40,1%. Наиболее часто в качестве токсиканта используется 1,4-БД.

2. На протяжении анализируемого периода динамика встречаемости острых отравлений ГОМК имеет статистически значимую тенденцию к росту ($y=6,6573x=343,23$, $R^2=0,053$) с максимальными показателями в августе ($Me=168$), марте ($Me=90$) и сентябре ($Me=103$).

3. Показатель летальности острых отравлений ГОМК увеличился за трехлетний период с 0,09 до 0,22%.

4. Из осложнений острых отравлений ГОМК наиболее часто встречались: нозокомиальная пневмония, системный рабдомиолиз, острая почечная недостаточность; постинтоксикационный делирий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ковалев Н.Д. Незаконный оборот наркотиков – угроза национальной безопасности и целостности России. Наркоконтроль. 2019; 3: 12-16.
2. Позднякова М.Е. Новая наркоситуация в России. Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. Гуманитарные и общественные науки. 2019; 2(95): 77-89.
3. Monte-Secades R., Blanco-Soto M., Diaz-Peromingo J.A., et al. Epidemiological and sociodemographic factors associated with complicated alcohol with drawl syndrome. Factores epidemiológicos y sociodemográficos asociados al síndrome de abstinencia alcohólica complicada. Rev Clin Esp. 2017;217(7):381-386.
4. Barret P., O'Donnell K., Fitzerald M., et al. Drug use among men who have sex with men in Ireland: prevalence and associated factors from a national online survey. Int J Drug Policy. 2019; 64: 5-12.
5. Wang G.S., Hoyte C. Novel drag of abuse. Pediatr. Rev. 2019; 40(2): 71-78.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction // EMCDDA European drug report: trends and developments 2019. URL: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf.
7. Beck R., Matanovic S.M., Zibar L. Gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, and 1,4-butandiol addiction: a serious health threat. Arh Hig Rada Toxicol. 2019; 70(2): 149-150.
8. Busardo F.P., Jones A.W. Interpreting gamma-hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. Clin Toxicol (Philia). 2019; 57(3): 149-163.
9. Merlo S., Jamme S.S., Gartner D., Fehlmann C. Drogues festives: quand «recreation» rime avec «consultation» [Party drugs: when «recreation» rhymes with «consultation»]. Rev Med Suisse. 2019;15(658):1394-1396.
10. Delic M. Inpatient management of GHB/GBL withdrawal. Psychiatr Danub. 2019;31(3):354-356.
11. Raposo Pereira F. et al. Recreational use of GHB is associated with alterations of resting state functional connectivity of the central executive and default mode networks // Human brain mapping. 2019; 40(8):2413-2421.
12. Schepel J., Rnudsen K., Slaughter R.J., Vale J.A., Magarbane B. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butandiol: Clin Toxicol (Phila). 2012;50(60):458-470.
13. Kamal R.M., van Noorden M.S., Franzek E., Dijkstra B.A., Loonen A.J., De Jong C.A. The neurobiological mechanisms of gamma-hydroxybutyrate dependence and withdrawal and their clinical relevance: A Review Neuropsychobiology. 2016;73(2):65-80.
14. Шикалова И.А., Лодягин А.Н., Насибуллина А.Р., Каллойда И.М. Анализ токсикологической ситуации по данным трех специализированных центров Российской Федерации. Неотложная медицинская помощь. Журнал имени Н.В. Склифосовского. 2019;8(4):373-378.
15. Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батошренов Б.В., Шикалова И.А., Антонова А.М. Эпидемиологический анализ распространенности и структуры острых отравлений в Санкт-Петербурге (по данным многопрофильного стационара). Токсикологический вестник. 2019; 4(157): 4-8.
16. Schwarz E.S., Kopec K.T., Wiegand T.J., Wax P.M., Brent J. Should we be using the poisoning severity score? J Med Toxicol. 2017;13(2):135-145.
17. Melkonian A., Patel R., Magh A., Fern S., Hwang C. Assessment for management of alcohol withdrawal syndrome. Mayo Clin Proc Qual Outcomes. 2019;3(3):344-349.
18. Филиппова Н.В., Барышкин Ю.Б., Деева М.А., Собанина О.Ю. Распространенность современных психоактивных веществ и их последствия употребления. Наркология. 2015;14(8):86-90.
19. Ван Хунг Т. К вопросу об обстановке совершения преступлений связанных с незаконным оборотом наркотиков в социалистической Республике Вьетнам. Вестник Балтийского федерального университета им. И.Канта. 2019;3:15-25.
20. Corkery J.M., Loi B., Cliffride H., et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butandiol (1,4 BD, BDO): A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. Neurosis Biobehav Rev. 2015; 53: 52-78.
21. Ha H.H. Mata D.C., Vargas J.R. Endogenous Gamma-hydroxybutyrate in postmortem samples. J Anal Toxicol. 2020; 44(3):263-267.

REFERENCES:

1. Kovalev N.D. Illegal drug trafficking-a threat to the national security and integrity of Russia. Drug control. 2019; 3: 12-16 (in Russian).
2. Pozdnyakova M. E. Drug situation in Russia now. Bulletin of the Russian Foundation for Basic Research. Humanities and social sciences. 2019; 2(95): 77-89 (in Russian).
3. Monte-Secades R., Blanco-Soto M., Diaz-Peromingo J.A., et al. Epidemiological and sociodemographic factors associated with complicated alcohol with drawl syndrome. Factores epidemiológicos y sociodemográficos asociados al síndrome de abstinencia alcohólica complicada. Rev Clin Esp. 2017; 217(7): 381-386.
4. Barret P., O'Donnell K., Fitzerald M., et al. Drug use among men who have sex with men in Ireland: prevalence and associated factors from a national online survey. Int J Drug Policy. 2019; 64: 5-12.
5. Wang G.S., Hoyte C. Novel drag of abuse. Pediatr. Rev. 2019; 40(2): 71-78.
6. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction // EMCDDA European drug report: trends and developments 2019. URL: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001ENN_PDF.pdf.
7. Beck R., Matanovic S.M., Zibar L. Gamma-hydroxybutyric acid, gamma-butyrolactone, and 1,4-butandiol addiction: a serious health threat. Arh Hig Rada Toxicol. 2019;70(2): 149-150.
8. Busardo F.P., Jones A.W. Interpreting gamma-hydroxybutyrate concentrations for clinical and forensic purposes. Clin Toxicol (Philia). 2019; 57(3): 149-163.
9. Merlo S., Jamme S.S., Gartner D., Fehlmann C. Drogues festives: quand «recreation» rime avec «consultation» [Party drugs: when «recreation» rhymes with «consultation»]. Rev Med Suisse. 2019;15(658) :1394-1396.
10. Delic M. Inpatient management of GHB/GBL withdrawal. Psychiatr Danub. 2019;31(3):354-356.

2019; 31(3): 354-356.

11. Raposo Pereira F. et al. Recreational use of GHB is associated with alterations of resting state functional connectivity of the central executive and default mode networks // Human brain mapping. 2019; 40(8): 2413-2421.

12. Schepl J., Rnudsen K., Slaughter R.J., Vale J.A., Magarbane B. The clinical toxicology of gamma-hydroxybutyrate, gamma-butyrolactone and 1,4-butandiol. Clin Toxicol (Phila). 2012; 50(60): 458-470.

13. Kamal R.M., van Noorden M.S., Franzek E., Dijkstra B.A., Loonen A.J., De Jong C.A. The neurobiological mechanisms of

gamma-hydroxybutyrate dependence and withdrawal and their clinical relevance: A Review Neuropsychobiology. 2016; 73(2): 65-80.

14. Shikalova I.A., Lodyagin A.N., Nasibullina A.R., Kollojda I.M. Analysis of the toxicological situation according to the data of three specialized centers of the Russian Federation. Emergency medical care. Journal named after N.V. Sklifosovsky. 2019; 8(4): 373-378 (in Russian).

15. Sinenchenko A.G., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shikalova I.A., Antonova A.M. Epidemiological analysis of the prevalence and structure of acute poisoning in St. Petersburg (according to the data of

a multidisciplinary hospital). Toxicological

Review. 2019; 4(157): 4-8 (in Russian).
16. Schwarz E.S., Kopec K.T., Wiegand T.J., Wax P.M., Brent J. Should we be using the poisoning severity score? J Med Toxicol. 2017; 13(2): 135-145.

17. Melkonian A., Patel R., Magh A., Ferm S., Hwang C. Assessment for management of alcohol withdrawal syndrome. Mayo Clin Proc Qual Outcomes. 2019; 3(3): 344-349.

18. Filippova N.V., Baryl'kin Yu.B., Deeva M.A., Sobanina O.Yu. Prevalence of modern psychoactive substances and the consequences of their use. Narcology. 2015; 14(8): 86-90 (in Russian).

19. Van Hung T. On the situation of

committing crimes related to drug trafficking in the Socialist Republic of Vietnam.

Bulletin of the Baltic Federal University named after I. Kant. 2019; 3: 15-25 (in Russian).

20. Corkery J.M., Loi B., Cliffridy H., et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4 -butandiol (1,4 BD, BDO): A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. Neurosis Biobehav Rev. 2015; 53: 52-78.

21. Ha H.H., Mata D.C., Vargas J.R. Endogenous Gamma-hydroxybutyrate in postmortem samples. J Anal Toxicol. 2020; 44(3): 263-267.

A.G. Sinenchenko, A.N. Lodyagin, B.V. Batotsyrenov, O.L. Balabanova

EPIDEMIOLOGY OF ACUTE POISONINGS WITH GAMMA-HYDROXYBUTYRIC ACID IN SAINT PETERSBURG (ACCORDING TO DATA OF A MULTIDISCIPLINARY HOSPITAL)

Saint Petersburg I.I. Dzhaneldidze Research Institute of Emergency Care, 192242, Saint Petersburg, Russian Federation

It was found that for the period from X.2017 to III.2020 among patients admitted to a multidisciplinary hospital with acute poisoning with narcotic drugs (NV) and psychoactive substances (PAS), persons in whose biological environment GHB was detected ranged from 20,1 to 40,1%. The prevalence of acute poisoning of the studied class in male patients (86%) of working age (the average age was $34,2 \pm 2,9$ year) was proved. The patients used 1,4-butanediol (1,4-BD) as a toxicant (GHB) in 95% of cases. The dynamics of the incidence of acute GHB poisoning over a three-year period was uneven, with peaks of maximum values in August (Me = 168), March (Me = 90), and September (Me = 103) and low rates - in June (Me = 71) and total upward trend - $y = 6,6573x = 343,23$, $R^2 = 0,053$. The severity of acute GHB poisoning at the time of admission on the PSS scale was $2,2 \pm 0,57$ points, PSSSP - $22,7 \pm 2,17$ points. Acute GHB poisoning was characterized by signs of toxic-hypoxic encephalopathy, clinically manifested in the form of depression of consciousness to the level of deep stunning - coma. The duration of inpatient treatment of patients was ($1,76 \pm 3,7$, min = 1, max = 35) days, the period of stay in the intensive care unit (ICU) was $4,2 \pm 0,4$ hours. The increase in hospitalization (more than a day) was due to somatic complications of acute poisoning (nasocomial pneumonia, systemic rhabdomyolysis, acute renal failure) - in 14% of cases, severe withdrawal syndrome with delirious confusion - in 3,5% of cases. The post-intoxication period was characterized by moderate withdrawal symptoms - $13,7 \pm 2,1$ points, according to the CIWA-Ar scale. The delirious syndrome was characterized by a protracted course ($9,5 \pm 1,2$ days), an atypical clinical picture, and metabolic disorders. The mortality rate due to acute GHB poisoning increased from 0,09 to 0,22%, in 2019 the cause of death was pronounced degenerative changes in internal organs and varying degrees of severity of microcirculation disorders.

Keywords: acute poisoning, gamma-hydroxybutyric acid, 1,4-butanediol, epidemiology.

Quote: A.G. Sinenchenko, A.N. Lodyagin, B.V. Batotsyrenov, O.L. Balabanova. Epidemiology of acute poisonings with gamma-hydroxybutyric acid in Saint Petersburg (according to data of a multidisciplinary hospital). Toxicological Review. 2021; 2:33-40.

Переработанный материал поступил в редакцию 09.03.2021 г.



ЗДОРОВЬЕ РАБОТНИКОВ, ИМЕЮЩИХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРИЧИНАМИ КОТОРЫХ СТАЛИ ВРЕДНЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

А.В. Гурьев, А.Р. Туков,
А.С. Кретов

ФГБУ Государственный научный центр - Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, 123098, г. Москва, Российская Федерация

Для лиц, имеющих профессиональные заболевания, работавших на предприятиях и в организациях, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России, является актуальной оценка их здоровья с учётом воздействия химических вредных производственных факторов, ставших причинами их профессиональных заболеваний. Примерно 2/3 случаев профессиональных болезней, причинами которых явились химические вредные факторы, являются фосфорорганические соединения (пестициды), бериллий и его соединения. Из заболеваний непрофессионального генеза у этой группы лиц отмечается наибольшая распространённость болезней системы кровообращения, костно-мышечной системы, органов пищеварения и дыхания. Из заболеваний системы кровообращения наиболее часто диагностируются болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, и ишемическая болезнь сердца. В структуре заболеваний органов пищеварения преобладают болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы. Из заболеваний костно-мышечной системы наиболее распространены дорсопатии; из заболеваний органов дыхания – хронические болезни верхних и нижних дыхательных путей.

Ключевые слова: *отраслевой регистр лиц; профессиональные заболевания; вредные производственные химические факторы; заболевания непрофессионального генеза; заболевания системы кровообращения; заболевания органов пищеварения; заболевания костно-мышечной системы.*

Цит: А.В. Гурьев, А.Р. Туков, А.С. Кретов. Здоровье работников, имеющих профессиональные заболевания, причинами которых стали вредные химические факторы. Токсикологический вестник. 2021; 2:41-45.

Введение. Угрозами на долгосрочную перспективу в области экономического роста РФ является недостаточность трудовых ресурсов, обусловленная уровнем профессиональных заболеваний, инвалидности и смертности в трудоспособном возрасте. Решить эти проблемы призвана «Стратегия национальной безопасности Российской Федерации», инициирующая работу по направлениям «... укрепления здоровья населения, обеспечения стабильного демографического развития страны...» [1]. В 2018 году заболеваемость профессиональными болезнями в РФ составила 1,17 на 10 тыс. работников, уменьшившись по сравнению с 2013 годом в 1,5 раза [2].

С 2013 по 2018 годы количество проб, исследованных на предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ, уменьшилось на 21,7%; проб с превышением ПДК за эти годы выявлено 2,6%. За тот же промежуток времени количество проб химических веществ первого и второго класса опасности с нарушением ПДК увеличилось на 13,8% [2].

В литературе указывается негативное влияние химических вредных производственных факторов (ВПФ) на систему органов кровообращения, в связи с чем, некоторые из её заболеваний могут считаться профессионально-обусловленными. Так, воздействие кадмия и свинца вызы-

Гурьев Андрей Вячеславович (Gur'ev Andrey Vyacheslavovich), старший научный сотрудник ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва;

Кретов Андрей Сергеевич (Kretov Andrey Sergeevich), заведующий проф. центром ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва;

Туков Александр Романович (Tukov Aleksandr Romanovich), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией медико-организационного регистра ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», г. Москва, atukov40@mail.ru.

вает симптоматическую артериальную гипертонию, а хроническое воздействие небольших концентраций сероуглерода и окиси углерода – токсическое поражение печени, следствием чего является гиперлипидемия с последующим атеросклерозом коронарных артерий, коронарспазм и развитием ишемической болезни сердца (ИБС) [3].

По мнению некоторых авторов, при хронических интоксикациях чаще наблюдается стертая, мало специфичная симптоматика, а варианты течения или атипичные формы профессиональной патологии, в большинстве случаев, напоминают клинику общих заболеваний [4, 5].

Одной из организаций, работающих в области оказания трудоспособному населению медико-профилактической помощи, является ФМБА России. В его структуру входят около 300 медицинских учреждений [6]. Выявляемость при профилактических осмотрах впервые зарегистрированных случаев хронических заболеваний в 2015 г. в учреждениях здравоохранения ФМБА России составила 98,6 на 1000 осмотренных работников; в 2016 г. – 100,2 на 1000 осмотренных работников; в 2017 г. – 91,3 на 1000 осмотренных работников [7].

В структуре впервые выявленных патологий непрофессионального генеза в 2017 г. первые три ранговых места занимают патология эндокринной системы, расстройств питания, нарушения обмена веществ и иммунитета – 18,7%, болезни системы кровообращения – 15,4%, болезни глаза и его придаточного аппарата – 12,0% [7].

Чаще сообщается о заболеваемости злокачественными новообразованиями, заболеваниями системы кровообращения и органов дыхания

непрофессионального генеза у работников наиболее крупных предприятий и организаций, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России: ПАО «Приаргунское горно-химическое объединение» [8], Сибирский химический комбинат [9] и ФГУП «Производственное объединение “Маяк”» [10, 11, 12]. Вместе с тем, отсутствуют данные, позволяющие ретроспективно судить о структуре химических ВПФ, ставших причиной профессионального заболевания.

Целью исследования является анализ распространенности заболеваний непрофессионального генеза у лиц, имеющих диагноз профессиональной болезни, причинами которых явились химические ВПФ, работавших на предприятиях и организациях, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России.

Материалы и методы исследования. В исследовании использовались данные «Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные болезни» (ОРПРОФИ), разработанного специалистами ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. База данных регистра включает показатели здоровья лиц, имеющих профессиональные заболевания. Её численность составила 1040 работников, имеющих профессиональные болезни, в возрасте $71,6 \pm 0,5$ года (612 мужчин – $70,3 \pm 0,7$ года, 428 женщин – $73,4 \pm 0,8$ года). Число лиц, контактировавших с химическими факторами риска – 777 человек в возрасте $72,9 \pm 0,6$ года (372 мужчин – $72,4 \pm 0,9$ года и 405 женщин – $73,3 \pm 0,9$ года) (таблица 1).

Кодирование заболеваний проводилось согласно Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Кодирование ВПФ осуществлялось по

Таблица 1

Распределение лиц, с диагнозом профессионального заболевания, причинами которых были химические вредные производственные факторы, по полу и возрастным группам

Возрастные группы	Распределение лиц по полу и его структура (%)					
	мужчины	удельный вес (%)	женщины	удельный вес (%)	оба пола	удельный вес (%)
до 49 лет	3	0,8	3	0,7	6	0,8
50-59	24	6,5	26	6,4	50	6,4
60-69	89	23,9	93	23,0	182	23,4
70-79	171	46,0	173	42,7	344	44,3
80 и более	85	22,8	110	27,2	195	25,1
Всего	372	100,0	405	100,0	777	100,0

Классификатору «Вредные и (или) опасные производственные факторы, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования)» (Приказ МЗ и социального развития РФ от 12 апреля 2011 года № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования)»).

Для оценки здоровья лиц, учтённых в регистре, использован показатель распространённости болезней непрофессионального генеза на 1000 больных профессиональными заболеваниями; рассчитывался показатель структуры распространённости заболеваний непрофессионального генеза и ошибка интенсивного показателя. Вывод о статистической достоверности различия показателей был сделан на основании критерия Стьюдента ($p < 0,05$).

Математико-статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel 2013. Для отображения статистических ма-

териалов в форме таблиц задействованы программы Microsoft Office Word 2013.

Результаты и обсуждение. В структуре химических ВПФ у лиц, имеющих профессиональные заболевания, фосфорорганические соединения (пестициды) (ФОС) составляют 32,2% (мужчин – 28,4%, женщин – 35,9%), бериллий (Be) и его соединения – 24,6% (мужчин – 23,3%, женщин – 25,9%), хлор, бром, йод, соединения с водородом и/или оксиды (ГГО) 13,6% (мужчин – 16,5%, женщин – 10,7%), галогенпроизводные алифатические углеводороды – 9,2% (мужчин – 3,9%, женщин – 14,1%), фосфор и его соединения – 6,1% (мужчин – 8,3%, женщин – 4,1%), неорганические соединения азота – 3,1% (мужчин – 4,4%, женщин – 2,0%). Остальные химические ВПФ составили 11,0% (мужчин – 15,5%, женщин – 6,9%) и диагностировались в единичных случаях.

Распространённость заболеваний непрофессионального генеза у лиц с профессиональными болезнями, причинами которых явились химические ВПФ, составляет 2909,3±61,8 (мужчины – 2989,9±90,4; женщины – 2835,4±11,0) (табл. 2).

Таблица 2

Распространённость заболеваний непрофессионального генеза и её структура у лиц с профессиональными болезнями, причинами которых явились химические факторы риска

Ранговое место	Наименование заболевания	Заболеваемость (на 1000±m)	Удельный вес %
Всего	Все заболевания (A00-T99.9) в том числе:	2909,3±61,8	100,0
1	болезни системы кровообращения (I00-I99.9)	1369,3±42,4	47,1
2	болезни органов пищеварения (K00-K93.9)	474,4±18,1	16,3
3	болезни костно-мышечной системы (M00-M99.9)	438,9±17,9	15,1
4	болезни органов дыхания (J00-J99.8)	156,4±13,2	5,4
5	болезни мочеполовой системы (N00-N99.9)	119,6±11,8	4,1
6	болезни нервной системы (G00-G99.8)	80,2±9,8	2,8
7	психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99)	72,3±9,4	2,5
8	болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90.9)	72,3± 9,4	2,5
9	болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59.9)	49,9±7,9	1,7
10	болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95.9)	35,5±6,7	1,2
11	новообразования (C00 - D48.9)	21,0±5,2	0,7
12	прочие	19,7±5,0	0,7

Распространённость же болезней (все диагнозы) у работников и населения, обслуживаемых учреждениями здравоохранения ФМБА России составила 1590,4. Необходимо принимать во внимание различие их возрастных структур.

На первом ранговом месте находятся заболевания системы кровообращения 1369,3±42,4; 47,1% (мужчин – 1453,6±63,0; 48,6%, женщин – 1291,1±57,2; 45,5%). Речь идёт о болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением (I10 – I15.9) 483,9±17,9 (мужчин 502,7±36,8, женщин 466,7±24,8) и ИБС (I20 – I25.9) 607,5±27,9 (мужчин 631,7±41,2, женщин 585,2±38,0).

Второе ранговое место занимают болезни органов пищеварения (K00 – K93.9) 474,4±18,1; 16,3% (мужчин – 483,6±26,1; 16,2%, женщин – 465,8±25,1; 16,4%). Из этой группы диагностируются преимущественно болезни пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки (K20 – K31.9) 231,7±15,1 (мужчин – 255,4±22,6, женщин – 209,9±20,2), болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей, поджелудочной железы (K80 – K87.9) 184,0±13,9 (мужчин – 155,9±18,8, женщин – 209,9±20,2).

На третьем ранговом месте находятся болезни костно-мышечной системы (KMC; S00 – T99.9) – 438,9±17,9; 15,1% (мужчин – 445,4±25,9; 14,9%, женщин – 432,9±24,9; 15,3%). Из болезней KMC чаще выявляются дорсопатии (M40 – M54.9) 374,5±17,4 (в основном, в виде остеохондроза M42.1, поражений межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией M51.1) и артропатии (M00 – M25.9) 61,8±8,6 (в виде полиартроза – M15 – M15.9).

Среди болезней органов дыхания – 156,4±13,2; 5,4% (мужчин – 150,3±18,7; 5,0%, женщин – 162,0±18,5; 5,7%) в основном регистрируются хронические болезни нижних дыхательных путей (J40 – J47.9) 72,1±9,3 (мужчин – 69,9±13,2, женщин – 74,1±13,0) и болезни верхних дыхательных путей (J30 – J39.9) 60,5±8,6 (мужчин – 59,1±12,2, женщин – 61,7±11,9).

Распространённость болезней нервной системы непрофессионального генеза у лиц, контактировавших с ФОС составила 97,3±18,5, что в 2,7 раза больше аналогичного показателя у лиц, контактировавших с ГГО – 36,4±17,9. Речь идёт о полиневропатии (G60 – G64.9), экстрапирамидных и других двигательных нарушениях (G20 – G26.9) диагностируемых в этой паре только у лиц, контактировавших с ФОС – 42,8±12,6 и 23,4±9,4, соответственно.

У лиц, контактировавших с Ве и его соединениями, распространённость болезней непро-

фессионального генеза органов дыхания составила 275,5±31,9; у лиц, контактировавших с ФОС – 69,8±15,9 ($p < 0,05$). Распространённость хронических болезней нижних дыхательных путей (J40 – J47.9) у лиц, контактировавших с ФОС регистрируется на уровне 27,1±10,1; у лиц, контактировавших с Ве и его соединениями – 178,6±27,4 ($p < 0,05$).

Распространённость болезней органов дыхания непрофессионального генеза у мужчин, контактировавших с Ве и его соединениями, в 4,9 раза больше аналогичного показателя у мужчин, контактировавшего с ФОС – 266,7±46,1 и 54,1±21,5, соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, проведённое исследование показало более высокую заболеваемость работников, имеющих профессиональные заболевания по сравнению во всем контингентом, обслуживаемым учреждениями здравоохранения ФМБА России. Результаты исследования могут быть использованы при разработке мероприятий по медико-социальной реабилитации этого контингента лиц.

Выводы.

1. В структуре химических факторов риска у лиц, имеющих профессиональные болезни, работавших в организациях и на предприятиях, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России фосфорорганические соединения (пестициды), бериллий и его соединения составляют 56,8% (мужчин – 51,7%, женщин – 61,8%).

2. В распространённости заболеваний непрофессионального генеза у лиц, имеющих профессиональные болезни три первых ранговых мест занимают болезни системы кровообращения (I00 – I99.9) – 1369,3±42,4, болезни органов пищеварения (K00 – K93.9) – 474,4±18,1, болезни костно-мышечной системы (M00 – M99.9) – 438,9±17,9.

3. В структуре заболеваний непрофессионального генеза у лиц, имеющих профессиональные болезни, 83,9% составили болезни системы кровообращения, органов пищеварения, костно-мышечной системы и органов дыхания.

4. Подтверждено важное значение «Отраслевого регистра лиц, имеющих профессиональные болезни» в сборе, хранении и учёте персональных данных о наличии профессиональных вредных факторов и состоянии здоровья работников, обслуживаемых медицинскими учреждениями ФМБА России, для последующего анализа и разработки мероприятий по медико-социальной реабилитации этого контингента лиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Указ Президента РФ №683 от 31.12.2015 г. «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации». Available at: <https://rg.ru/2015/12/31/nac-bezopasnost-site-dok.html>.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2019.
3. Измеров И.Ф., Сквирская Г.П. Условия труда как фактор риска развития заболеваний и смертности от сердечно-сосудистой патологии. Современные вопросы медицины труда. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2005; 2 (40): 14 – 20.
4. Валева Э. Т., Бакиров А. Б., Каримова Л. К. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009; 1: 59 – 64.
5. Тарасова Л. А., Сорокина Н. С. Медицина труда и промышленная экология. 2003; 5: 29 – 33.
6. Российское атомное сообщество. Available at: <http://www.atomic-energy.ru/organizations/federalnoe-medikobiologicheskoe-agentstvo-rossii-fmba>
7. Уйба В.В., Лавер Б.И., Кулыга В.Н. Промышленная медицина: её роль и перспективы развития в системе ФМБА России. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21(2): 261 – 267.
8. Зуев А.В., Хохлова Е.А. Анализ профессиональной заболеваемости среди горнорабочих урановых рудников ОАО «Приаргунское производственное горно-химическое объединение». Медицина экстремальных ситуаций. 2011; 3: 51 – 59.
9. Калинин Д.Е., Карпов А.Б., Тахауов Р.М., Хлынин С.М., Самойлова Ю.А., Ширяева И.В., и др. Возможные пути совершенствования системы охраны здоровья мужского персонала предприятий атомной промышленности. Бюллетень сибирской медицины. 2012; 2: 139 – 145.
10. Жунтова Г.В., Григорьева Е.С., Азизова Т.В. Риск заболеваемости раком желудка у работников радиационно-опасного предприятия – Анализ риска здоровью. 2019; 1: 40 – 49.
11. Азизова Т.В., Банникова М.В., Мосеева М.В., Григорьева Е.С., Крупенина Л.Н. Смертность от цереброваскулярных заболеваний в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению. Неврологический журнал 2016; 21 (4): 226 – 231. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-4-226-231>.
12. Азизова Т.В., Григорьева Е.С., Мосеева М.В., Кузнецова К.В., Фомин Е.П. Смертность от болезней системы кровообращения в когорте работников предприятия атомной промышленности. Здравоохранение Российской Федерации. 2016; 60 (6): 317 – 324. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2016-60-6-317-324>.

REFERENCES:

1. Decree by President of the Russian Federation No. 683 of 31.12.2015 "On the national security strategy of the Russian Federation" (In Russian).
2. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2019. (In Russian).
3. Izmerov I.F., Skvirskaia G.P. Working conditions as a risk factor for the development of diseases and mortality from cardiovascular pathology. Modern issues of occupational medicine. Bulletin of the VSNS SB RAMS. 2005; 2 (40): 14 – 20. (In Russian).
4. Valeeva E. T., Bakirov A. B., Karimova L. K. Bulletin of the VSNS SB RAMS. 2009; 1: 59 – 64. (In Russian).
5. Tarasova L. A., Sorokina N. S. Occupational medicine and industrial ecology. 2003; 5: 29 – 33. (In Russian).
6. Russian atomic community. Available at: <http://www.atomic-energy.ru/organizations/federalnoe-medikobiologicheskoe-agentstvo-rossii-fmba> (In Russian).
7. Uyba V.V., Laver B.I., Kulyga V.N. Industrial medicine: its role and development prospects in the FMBA system of Russia. Emergency medicine. 2019 21 (2): 261 – 267. (In Russian).
8. Zuev A.V., Khokhlova E.A. Analysis of occupational morbidity among miners of uranium mines of OJSC "Priargunsky Industrial Mining and Chemical Association". Emergency medicine. 2011; 3: 51 – 59. (In Russian).
9. Kalinkin D.E., Karpov A.B., Takhaouov R.M., Hlynin S.M., Samoilova Yu.A., Shiryayeva I.V., et al. Possible Ways to Improve the System of Health Protection for Male Employees of Enterprises nuclear industry. Bulletin of Siberian medicine. 2012; 2: 139 – 145. (In Russian).
10. Zhuntova G.V., Grigoryeva E.S., Azizova T.V. Gastric cancer incidence risk in radiation hazard workers – Health risk analysis. 2019; 1: 40 – 49. (In Russian).
11. Azizova T.V., Bannikova M.V., Moseeva M.V., Grigoryeva E.S., Krupenina L.N. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of occupationally exposed workers. Neurological Journal 2016; 21 (4): 226 – 231. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9545-2016-21-4-226-231>. (In Russian).
12. Azizova T.V., Grigoryeva E.S., Moseeva M.V., Kuznetsova K.V., Fomin E.P. Mortality from diseases of the circulatory system in a cohort of workers in the nuclear industry. Health care of the Russian Federation. 2016; 60 (6): 317–324. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2016-60-6-317-324> (In Russian).

A.V. Gurev, A.R. Tukov, A.S. Kretov

HEALTH OF WORKERS WITH OCCUPATIONAL DISEASES WHO CONTACTED WITH CHEMICAL HARMFUL PRODUCTION FACTORS

State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, 123098, Moscow, Russian Federation

For persons with occupational diseases who worked at enterprises and organizations served by medical institutions of the FMBA of the Russian Federation, it is relevant to assess their health, taking into account the impact of harmful chemical production factors that have become the causes of their occupational diseases. About 2/3 of cases of occupational diseases caused by chemical hazards are organophosphorus compounds (pesticides), beryllium and its compounds. Of the diseases of non-professional genesis, this group of persons has the highest prevalence of diseases of the circulatory system, musculoskeletal system, digestive and respiratory organs. Of the diseases of the circulatory system, the most commonly diagnosed diseases are those characterized by high blood pressure and coronary heart disease. The structure of diseases of the digestive system is dominated by diseases of the esophagus, stomach and duodenum, diseases of the gall bladder, biliary tract and pancreas. Dorsopathies are the most common within the musculoskeletal disorders; chronic diseases of the upper and lower respiratory tract – within the respiratory diseases.

Keywords: industry register, occupational diseases, harmful production factors, non-professional diseases, diseases of the circulatory system, diseases of the digestive system, musculoskeletal disorders.

Quote: A.V. Gurev, A.R. Tukov, A.S. Kretov. Health of workers with occupational diseases who contacted with chemical harmful production factors. Toxicological Review. 2021; 2:41-45.

Материал поступил в редакцию 19.05.2020 г.

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9: 662.3

DOI: 10.36946/0869-7922-2021-2-

ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОСЛЕ СУБХРОНИЧЕСКОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТА ТВЕРДЫХ РАКЕТНЫХ ТОПЛИВ

А.А. Масленников, Л.Ю. Бочарова,
Н.В. Ходыкина, А.Я. Почепцов,
М.А. Гришина, В.А. Антонов

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России), 400048, г. Волгоград, Российская Федерация.

Проведено экспериментальное исследование способности поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного проявлять токсическое действие при субхроническом пероральном поступлении в организм белых беспородных крыс. Установлено, что в условиях месячного опыта соединение в дозах 90,0 мг/кг; 30,0 мг/кг и 10,0 мг/кг вызывало у животных изменение комплекса физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических, иммунологических и патоморфологических показателей. При этом у токсиканта не зарегистрированы кумулятивные свойства.

В тоже время выявленные отклонения носили характер дозоэффективной зависимости. Так, на протяжении всего периода внутрижелудочного введения вещества у самцов первой группы отмечено 15 достоверных изменений, два из которых выходили за пределы 2 сигм отклонений контрольных значений. У особей второй опытной группы указанное соотношение соответствовало 10/1. Поступление ксенобиотика в минимальном уровне сопровождалось 5 нарушениями гомеостаза подопытных животных, не выходящими за границы бисигмальных значений параллельного контроля.

Учитывая незначительное количество выявленных сдвигов и основываясь на действующих диагностических критериях, доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве порога подострого общетоксического действия.

Полученные данные учтены при разработке предельно допустимой концентрации оцениваемого компонента твердых ракетных топлив в воде водоёмов.

Ключевые слова: вода, поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный, порог подострого перорального действия.

Цит: А.А. Масленников, Л.Ю. Бочарова, Н.В. Ходыкина, А.Я. Почепцов, М.А. Гришина, В.А. Антонов. Изучение состояния лабораторных животных после субхронического перорального воздействия компонента твердых ракетных топлив. Токсикологический вестник. 2021; 2:46-50.

Масленников Александр Александрович (Maslennikov Aleksandr Aleksandrovich), доктор биологических наук, заведующий лабораторией экологической токсикологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, maslennikov@rihtop.ru;

Бочарова Людмила Юрьевна (Bocharova Lyudmila Yur'evna), научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград;

Ходыкина Нина Владимировна (Khodykina Nina Vladimirovna), кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, hodykina@rihtop.ru;

Почепцов Александр Яковлевич (Pochepctsov Aleksandr Yakovlevich), заведующий лабораторией патоморфологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, pochepctsov@rihtop.ru;

Гришина Марина Анатольевна (Grishina Marina Anatolievna), кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, grishina@rihtop.ru;

Антонов Валерий Алексеевич (Antonov Valery Alexeyevich), доктор медицинских наук, профессор, и.о. директора ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России, г. Волгоград, antonov@rihtop.ru.

Введение. Разработка и производство в промышленных масштабах твердых ракетных топлив (ТРТ) является перспективным направлением работ профильных предприятий спецхимии.

Однако при их функционировании в штатном режиме нельзя исключать поступление веществ, участвующих в технологическом цикле в качестве исходных соединений, в основные объекты окружающей среды, включая воду водных объектов.

Для обеспечения санитарно-эпидемиологического контроля за содержанием компонентов ТРТ в воде необходимо обязательное проведение эколого-токсикологических исследований с последующим обоснованием соответствующих гигиенических нормативов.

Общеизвестно, что в процессе разработки предельно допустимых концентраций различных химических веществ в воде водоемов, одним из важнейших видов исследований является субхронический эксперимент, позволяющий выявить способность вещества к кумуляции [5].

Однако к настоящему времени подострая токсичность одного из компонентов ТРТ – азидопентона не изучена.

Исходя из вышеизложенного, *цель настоящих исследований* заключалась в экспериментальной оценке субхронического общетоксического действия азидопентона с установлением пороговой дозы подострого опыта (ПДпэк).

Материалы и методы исследования. Объектом настоящих исследований служил компонент твердых ракетных топлив – поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный (азидопентон, АП) – порошок белого или бежевого цвета, высоко чувствительный к механическим воздействиям. CAS № 17607-20-4. Эмпирическая формула – $(C_5H_8N_6O)_n$, где степень полимеризации $n = 1100-1400$. Температура плавления $67,0 - 82,0^\circ C$, температура начала интенсивного разложения – не менее $175,0^\circ C$. Не растворим в воде, растворяется в диметилформамиде. Представляет интерес как компонент газогенерирующих составов, твердых топлив, пиротехнических аэрозольобразующих составов термовозгонного типа, составов и соединений для активного воздействия на облака и др. [1, 3].

Токсикометрические исследования на лабораторных животных выполнены, исходя из требований действующих методических указаний [5]. В качестве биомодели использовали 64 беспородных белых крыс-самцов, с исходной массой тела $180,0 - 200,0$ г (по 16 особей в трёх опытных и контрольной группах). Опыт проведен с учетом принципов гуманного обращения с экспериментальными грызунами [2]. Из-за невозможности

использования тестируемого соединения в нативной форме (вследствие физико-химических свойств) его суточную водную вытяжку вводили в желудок подопытным особям при помощи зонда из расчёта $1,0$ мл на $100,0$ г массы тела. Особи контрольной группы получали адекватные объёмы дистиллированной воды.

Азидопентон испытывали в следующих дозах: $90,0$ мг/кг; $30,0$ мг/кг и $10,0$ мг/кг.

Общезорбтивное действие вещества оценивали на 14 и 28 сутки по клинической картине отравления, а также с помощью комплекса общепринятых физиологических, поведенческих, гематологических, биохимических, гистологических, иммунологических тестов.

Статистическую обработку экспериментальных данных выполняли с помощью t-критерия Стьюдента, используя пакет Primer of Biostatistics 4.03 (различия считали достоверными при $P \leq 0,05$) [4].

Результаты и обсуждение. На протяжении всего эксперимента видимых клинических признаков отравления и гибели у подопытных животных не установлено. Кроме того, по окончании двух периодов подострого эксперимента статистически значимых межгрупповых различий показателей массы тела, частоты дыхательных движений, поведенческих реакций и чувствительности крыс на тепловое воздействие не обнаружено. Однако у самцов первой группы после 14 суток воздействия ксенобиотика достоверно возросла частота сердечных сокращений (табл.1).

Исследование периферической крови позволило выявить ряд значимых сдвигов. Так в указанный период обследования у самцов, получавших вещество в максимальной и средней дозах, зафиксировано повышение количества эритроцитов, выходящее за пределы двух сигм параллельного контроля, а также возрастание уровней гемоглобина и гематокрита (во всех опытных группах). При продлении периода экспозиции до 28 суток отмечены изменения противоположного характера, реализованные в статистически значимой эритропении и снижении гематокритной величины у подопытных животных всех групп (табл.1).

Установленные в ходе двух обследований метаболические сдвиги были немногочисленными, не выходили за границы физиологических колебаний параллельного контроля и проявлялись только на высшем и среднем уровнях перорального воздействия азидопентона. В частности, у животных первой опытной группы спустя 2 недели от начала эксперимента отмечено понижение уровня мочевины, определяемое, по всей видимости, незначительным превалированием синтеза белка над его рас-

Таблица 1

Комплексная оценка достоверных сдвигов, установленных в ходе субхронического эксперимента

Показатели и единицы измерений	Сроки обследования и дозы вещества, мг/кг											
	14 сутки						28 сутки					
	90,0	30,0	10,0	контроль	90,0	30,0	10,0	контроль	90,0	30,0	10,0	контроль
ЧСС в минуту	522,9±10,2*	497,5±19,8	482,9±14,8	474,3±14,3	520,0±11,9	487,5±29,5	520,0±14,6	507,5±13,0				
Эритроциты, $1 \times 10^{12}/л$	7,52±0,17**	7,50±0,14**	7,35±0,09*	7,01±0,08 (6,53÷7,49)	7,07±0,13*	7,12±0,13*	7,09±0,09*	7,49±0,10				
Гемоглобин, г/л	141,5±2,4*	141,4±2,2*	139,9±1,7*	134,8±1,3	140,6±2,0	138,4±2,6	136,4±2,0	143,7±2,9				
Гематокрит, %	41,78±0,55*	41,76±0,59*	41,84±0,61*	39,79±0,60	41,73±0,74*	41,47±0,80*	40,98±0,45*↓	44,21±0,79				
Глюкоза, ммоль/л	5,168±0,070	5,409±0,114	5,622±0,114	5,286±0,153	5,795±0,136*	6,056±0,135	6,779±0,230	6,564±0,251				
Холестерин, ммоль/л	1,698±0,067	1,905±0,117*	1,760±0,099	1,505±0,071	1,703±0,076	1,944±0,083	1,843±0,042	1,903±0,060				
Альбумин, г/л	36,56±0,38	36,72±0,15*	36,65±0,33	35,99±0,31	34,87±0,45	34,77±0,42	34,67±0,35	35,49±0,43				
Мочевина, ммоль/л	4,676±0,276*	5,109±0,219	5,285±0,373	5,704±0,207	5,081±0,373*	4,920±0,380*	4,587±0,381	3,616±0,329				
Интенсивность спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	78,86±10,53*	58,01±6,04	55,66±5,49	51,88±4,85	55,88±3,17*	67,16±3,36	68,13±3,44	70,45±3,17				
Интенсивность индуцированной фагоцитарной активности нейтрофилов, усл. ед.	259,7±23,0	239,4±21,9	241,3±24,8	252,5±24,3	176,6±7,3*	222,5±11,6*	411,9±23,0	429,9±19,8				
Коэффициент позитивности, усл. ед.	5,01±0,59	5,17±0,59	4,69±0,38	6,43±1,31	3,55±0,23*	3,63±0,26*	6,44±0,37	6,65±0,45				
Бактерицидная активность сыворотки крови, усл. ед.	31,52±0,78**	29,40±0,84	27,75±0,79	29,03±0,41	33,57±0,94	35,48±0,91	34,75±0,98	33,82±0,62				
Реакция пассивной гемагглютинации, титр	2,09±0,08	2,05±0,06	2,09±0,05	2,09±0,08	2,01±0,05*	2,28±0,08	2,13±0,05	2,16±0,04				
Количество достоверных изменений при P≤0,05	7	5	3	-	8	5	2	-				
Отклонения, выходящие за пределы M ± 2σ контроля	2	1	0	-	0	0	0	-				

Примечание: в таблице символом * обозначены статистически значимые различия при $P \leq 0,05$ и находящиеся в пределах ($M \pm 2\sigma$) показателей контрольной группы животных; символом ** обозначены статистически значимые различия при $P \leq 0,05$, выходящие за пределы ($M \pm 2\sigma$) показателей контрольной группы животных

падом (табл.1). Тенденция к снижению показателя отмечена и в остальных опытных группах, причем во второй – на фоне достоверного повышения содержания в сыворотке двух метаболитов (холестерина – на 27,0 % и общего белка – на 2,0 %), что не противоречит возможности адаптивной активации синтетических процессов.

Продление перорального введения соединения до одного месяца, напротив, сопровождалось усилением катаболизма, на что указывал существенный рост мочевины в первой и второй группах (на 41,0 % и 36,0 % соответственно) и незначительная, но статистически значимая гипогликемия – в первой (табл.1).

Расчет относительной массы внутренних органов не выявил значимых межгрупповых отличий от контрольной группы.

В ходе патоморфологической оценки в стенке желудка отдельных особей 1-ой и 2-ой опытных групп зарегистрированы катаральные изменения: на гистологических срезах в подслизистой основе различимы участки с мелкими воспалительными очажками, в межучной ткани обнаружены лейкоцитарные и лимфо-гистиоцитарные инфильтраты.

В печени подопытных особей указанных групп в оба срока исследования отмечены крупные очаговые лимфоидные инфильтраты в области порталных трактов. При этом изменение целостности балочной структуры и строения гепатоцитов не выявлены. Остальные исследуемые органы сохраняли свое нормальное строение.

При изучении влияния азидопентона на иммунный статус выявлен комплекс значимых изменений у крыс, получавших соединение в двух больших дозах. Нарушение фагоцитарной активности нейтрофилов прослеживалось на протяжении субхронического эксперимента, которое вначале проявилось только у самцов 1 опытной группы в напряжении адаптационно-компенсаторных иммунных механизмов, а именно, в усилении активности хемилюминесценции при спонтанном фагоцитозе. Одновременно значительно увеличилась и бактерицидная активность сыворотки крови (с выходом значения показателя за пределы 2σ параллельного контроля) (табл.1). В последующем произошел срыв адаптации. Так у подопытных животных двух рассматриваемых групп по окончании эксперимента зафиксировано угнетение способности нейтрофилов генерировать активные формы кислорода при фагоцитозе. При этом, коэффициент позитивности, характеризующий метаболический потенциал сегментоядерных лейкоцитов, также значимо понижен, что в свою очередь, свидетельствует о снижении резервных возможностей нейтро-

филов в поглощении и киллинге чужеродных объектов.

Кроме того, у крыс первой опытной группы зарегистрировано изменение состояния гуморального звена врожденного иммунитета, проявлявшееся в снижении уровня естественных противосальмонеллезных антител крови (табл.1).

Обобщенный анализ вышеприведенных результатов исследований позволяет констатировать, что соединение оказывало явное негативное влияние на подопытных животных в течение всего периода воздействия. При этом у токсиканта не выявлено кумулятивных свойств, на что указывает практически равное количество достоверных изменений в оба срока обследования. В тоже время установленные отклонения носили характер дозоэффективной зависимости. Так, на протяжении всего периода внутрижелудочного введения вещества у самцов первой группы отмечено 15 достоверных изменений, два из которых выходили за пределы 2σ отклонений контрольных значений. У особей второй опытной группы указанное соотношение соответствовало 10/1. Поступление ксенобиотика в минимальном уровне сопровождалось 5 нарушениями гомеостаза подопытных животных, не выходящими за границы бисигмальных значений параллельного контроля.

Учитывая незначительное количество выявленных сдвигов и основываясь на действующих диагностических критериях [5], доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве величины ПДпэк.

Полученные данные учтены при разработке предельно допустимой концентрации оцениваемого соединения в воде водоёмов. Наличие данного гигиенического норматива необходимо для осуществления контроля в сфере производства твердых ракетных топлив. Защита от их воздействия является одним из медико-социальных аспектов проблемы обеспечения охраны здоровья населения Российской Федерации.

Выводы.

1. Поли-3,3-бис(азидометил)оксетан высокомолекулярный в условиях субхронического внутрижелудочного введения оказывает выраженное общетоксическое действие на организм лабораторных животных, реализованное в изменении комплекса показателей.

2. У оцениваемого токсиканта не выявлено кумулятивных свойств.

3. Доза поли-3,3-бис(азидометил)оксетана высокомолекулярного – 10,0 мг/кг принята в качестве величины ПДпэк.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Дементьева Д.И., Кононов И.С., Мамашев Р.Г., Харитонов В.А. Введение в технологию энергонасыщенных материалов: учебное пособие. Бийск, 2009.
2. ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. М.: Стандартинформ; 2014.
3. Жуков В.Р., ред. Энергетические конденсированные системы. Краткий энциклопедический словарь. 2-е изд. испр. Москва: Янус-К; 2000.
4. Калинин А.Г. Обработка данных методами математической статистики. Чита, 2015.
5. МУ 2.1.5.720 – 98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Москва: Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора Минздрава РФ; 1999.

REFERENCES:

1. Dement'eva D.I., Kononov I.S., Mamashev R.G., Haritonov V.A. Introduction to energy-rich materials technology: a tutorial. Bijsk, 2009 (in Russian).
2. State Standard 33044-2014. Good laboratory practice principles. M.: Standardinform; 2014 (in Russian).
3. Zhukov V.R., red. Condensed energy systems. Short encyclopedic dictionary. second ed. corr. Moscow: Yanus-K; 2000 (in Russian).
4. Kalinin A.G. Data processing using mathematical statistics methods. Chita, 2015 (in Russian).
5. MU 2.1.5.720-98. Substantiation of hygienic standards of chemical substances in water of water objects of economic-drinking and cultural-household water use. Moscow: Federal Center for State Sanitary and Epidemiological Supervision of the Health Ministry of Russian Federation; 1999 (in Russian).

A.A. Maslennikov, L.Yu. Bocharova, N.V. Khodykina, A.Ya. Pocheptsov, M.A. Grishina, V.A. Antonov

STUDY OF THE STATE OF LABORATORY ANIMALS AFTER SUBCHRONIC ORAL EXPOSURE TO SOLID ROCKET FUELS COMPONENT

Research Institute of Hygiene, Toxicology and Occupational Pathology of the Federal Medical and Biological Agency, 400048, Volgograd, Russian Federation

The toxic effect of poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight in subchronic oral intake of white mongrel rats was investigated. It has been found that in a one month experiment the compound at doses of 90,0 mg/kg, 30,0 mg/kg, and 10,0 mg/kg caused a change in the complex of physiological, behavioral, hematological, biochemical, immunological, and pathomorphological parameters in animals. At the same time, the cumulative properties of the toxicant were not registered.

The deviations revealed were dose-dependent. Thus, during the entire period of intragastric administration of the substance, 15 significant changes were noted in the males of the first group, two of which went beyond the 2 sigma deviations in relations to the control values. The same ratio for the second experimental group was 10/1. The oral intake of the substance under investigation at minimum dose was accompanied by 5 violations in the homeostasis of the experimental animals, which did not go beyond the 2 sigma values in relations to the control values.

Taking into account the insignificant number of changes detected and based on the current diagnostic criteria, the dose of 10,0 mg/kg has been accepted as a threshold of subacute general toxic effect for poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight.

The obtained data was used when developing the maximum permissible concentration of the estimated component of solid rocket fuels in the water of water bodies.

Keywords: *water, poly[3,3-bis(azidomethyl)oxetane] of high molecular weight, threshold of subacute general toxic effect.*

Quote: A.A. Maslennikov, L.Yu. Bocharova, N.V. Khodykina, A.Ya. Pocheptsov, M.A. Grishina, V.A. Antonov. Study of the state of laboratory animals after subchronic oral exposure to solid rocket fuels component. *Toxicological Review*. 2021; 2:46-50.

Материал поступил в редакцию 19.05.2020 г.



НЕФРО- И ГЕПАТОТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ УРАНИЛА АЦЕТАТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ 18-НЕДЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ КРЫСАМ

К.В. Сивак¹, К.И. Стосман^{1,2},
Т.Н. Саватеева-Любимова¹

¹ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А.Сморodinцева» Минздрава России Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А.А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

²ФГБУН ИТ ФМБА России Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В работе представлены результаты экспериментального исследования гепато- и нефротоксичности уранила ацетата дигидрата (УА) при хроническом 18-ти недельном внутрижелудочном введении в дозах 0,5 и 5,0 мг/кг по элементу. Исследование выполнено на 45 беспородных крысах самцах. Выявлено дозозависимое изменение лабораторных биохимических показателей крови и мочи у крыс, получавших токсикант. Нефротоксичность характеризовалась множественными нарушениями функций проксимальных и дистальных канальцев, клубочков нефронов. Патологоанатомическое исследование выявило грубые нарушения гистархитектуры печени и почек у крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг. В печени имели место неравномерные регенераторные явления в виде нуклеомегалии, развитие зернистой белковой дистрофии различной степени выраженности местами вплоть до некроза, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза. В почках - развитие хронического диффузного тубулоинтерстициального нефрофиброза со значительной лимфоплазматической инфильтрацией, атрофией эпителия проксимальных и дистальных канальцев, кистозной трансформацией паренхимы почек.

Ключевые слова: уранила ацетат, гепатотоксичность, нефротоксичность, хроническое воздействие.

Цит.: К.В. Сивак, К.И. Стосман, Т.Н. Саватеева-Любимова. Нефро- и гепатотоксические эффекты уранила ацетата при хроническом 18-недельном введении крысам. Токсикологический вестник. 2021; 2: 51-57.

Введение. Урановая интоксикация характеризуется повреждением различных органов и систем, главным образом органов детоксикации. За последние 20 лет опубликовано большое количество научных статей, посвященных изучению токсических эффектов, наблюдаемых у животных при воздействии обедненного урана (ОУ). Даже однократное введение крысам соединений ОУ приводит к различным метаболическим расстройствам обмена веществ с преимущественным нарушением работы почек (увеличение уровня альбумина, мочевины и креатинина, повышение в моче концентрации липокалина-2, КИМ-1 и β-2-микроглобулина) [1]. Существующие

данные по нефротоксичности, обусловленной длительным воздействием ОУ, носят противоречивый характер. Так, одни авторы не наблюдали какой-либо выраженной дисфункции почек [2]. В тоже время есть сведения о наличии положительной корреляционной связи между содержанием урана и уровнями β-2-микроглобулина и гамма-глутамилтрансферазы в моче, уровнем мочевины и креатинина в крови крыс [3 – 5]. У мышей линии C57BL/6J через 4 месяца после введения уранила нитрата повышались концентрация урана в почках и уровень креатинина в сыворотке крови [6]. У крыс и мышей отмечалось усиление перекисного окисления липидов

Сивак Константин Владимирович (Sivak Konstantin Vladimirovich), кандидат биологических наук, заведующий отделом доклинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, kvsivak@gmail.com;

Стосман Кира Иосифовна (Stosman Kira Iosifovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН ИТ ФМБА России, старший научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, labtox6@rambler.ru;

Саватеева-Любимова Татьяна Николаевна (Savateeva-Lubimova Tatyana Nikolaevna), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории безопасности лекарственных средств ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, drugs_safety@mail.ru.

(ПОЛ) в почках [7]. Другие исследователи наблюдали снижение ПОЛ в печени и почках при введении крысам уранила нитрата в течение 9 месяцев. Длительная экспозиция ОУ приводила к существенному дозозависимому повышению уровня глутатиона в почках и печени [2]. Gueguen Y. с соавторами показали, что у крыс после воздействия уранила нитрата в течение 9 месяцев никаких гепатотоксических или нефротоксических эффектов не наблюдалось [8].

При изучении гепатотоксичности соединений ОУ, в одних работах выявлено снижение активности АЛАТ, АсАТ и повышение уровня холестерина [9]. Другими исследователями не отмечено изменений активности вышеперечисленных ферментов и ЩФ при поступлении ОУ в течение 9 месяцев [10, 11]. Хроническое введение токсиканта животным приводило к жировому перерождению печени, полиморфизму и вакуолизации ядер клеток, нарушению углеводного обмена [12]. При введении уранила нитрата крысам в течение 1 – 18 месяцев было выявлено снижение экспрессии гена СУР3А – одного из наиболее важных ферментов, участвующих в метаболизме ксенобиотиков [11].

Целью работы явилось изучение нефрото- и гепатотоксических эффектов уранила ацетата при хроническом 18-ти недельном введении крысам.

Материалы и методы исследования. Экспериментальное исследование проведено в соответствии с этическими принципами обращения с лабораторными животными [13]. Работа выполнена на 45 беспородных крысах с массой тела 160-190 г, полученных из ФГУП «ПЛЖ «Рапполово» – НИЦ «Курчатовский институт». В качестве токсиканта использовали уранила ацетат дигидрат ($UO_2(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$, CAS №. 6159-44-0), который вводили 1 раз в сутки внутрижелудочно через атравматический металлический зонд в течение 18 недель. Животные были разделены на группы: 1 группа – особи, которым вводили плацебо (воду очищенную, 10 мл/кг), $n=15$; 2 группа – особи, которым вводили УА в дозе 0,5 мг/кг/сут по элементу, $n=15$; 3 группа – особи, которым вводили УА в дозе 5,0 мг/кг/сут по элементу, $n=15$.

Суточную мочу собирали в обменных клетках Techniplast (Италия). Анализ мочи проводили на мочеовом анализаторе Aution Eleven (Япония). Микроскопический анализ мочи исследовали в центрифугированном при $400 \times g$ осадке с суправитальной окраской по Штернгеймеру на микроскопе Leica DM1000 (Германия). В суточной моче и сыворотке крови определяли концентрацию креатинина методом Яффе на анализаторе UriSCAN-БК (Россия). Клиренс эндогенного креатинина рассчитывали по соотношению уровня креатинина в крови и моче, а также минутно-

го диуреза [14]. Определяли концентрационный индекс по осмолярности и креатинину. Количественное определение коллагена в моче проводили с использованием набора Sircol soluble collagen assay (Biocolor, Великобритания). Биохимические показатели сыворотки крови (полученной при декапитации анестезированных животных) и мочи определяли с помощью готовых наборов (Randox, Великобритания; Immundiagnostik, Германия) на анализаторе KeyLab Automatic Analyzer (Италия); фибриноген и уровень продуктов деградации фибрина (ПДФ) на гемокоагулометре Diagon COAG 4D [15 –18]. Концентрацию электролитов измеряли на анализаторе E-Lyte (НТС, США). Гистологическое исследование ткани печени и почек (по 5 особей из каждой группы) проводили после фиксации в 10% нейтральном забуференном формалине, стандартной проводки по спиртам, заливки в парафиновые блоки. Гистологические препараты изготавливали толщиной 5 мкм, стандартно окрашивали гематоксилином и эозином. Световую микроскопию выполняли на микроскопе Leica DM1000 (Германия).

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ «GraphPadPrism 6.0» (США). Проверку на нормальность распределения осуществляли методом Шапиро-Уилка. Для выявления различий использовали непараметрические критерии Краскала-Уоллиса, Данна и считали значимыми при уровне $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде среднего и его ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение. Пероральная абсорбция растворимых соединений урана из желудочно-кишечного тракта крыс составляет не более 1 %. В связи с этим ожидаемая доза поступления при внутрижелудочном введении УА составляла для дозы 0,5 мг/кг – 5 мкг/кг/сут и для дозы, в 10 раз её превышающей, – 50 мкг/кг/сут. Суммарное расчётное количество абсорбированного на конечную точку (126-е сутки) из ЖКТ крыс урана составило: для дозы 0,5 мг/кг – 630 мкг/кг (при конверсии в активность 246 пико-Кюри или 9091 мБк) и для дозы 5 мг/кг – 6300 мкг/кг (2457 пико-Кюри или 90909 мБк). Клиническая картина хронического отравления характеризовалась следующими симптомами: отставание в наборе массы тела (доза 0,5 мг/кг – 4 из 15 особей; доза 5,0 мг/кг – 9 из 15 особей), локальное выпадение шерсти (доза 5,0 мг/кг – у 3 особей из 15), изменение цвета когтей (доза 5,0 мг/кг – у 6 особей из 15). В группе крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг, погибла 1 крыса на 15-й неделе введения. Патологоанатомическое вскрытие установило наличие тромбоза сосудов сердца (*vasa vasorum*) с развитием острой сердечной недостаточности и отёка лёгких.

Анализ функциональной активности почек

и биохимических показателей в моче показал, что у отравленных крыс имели место множественные нарушения функций гломерулярного и тубулоинтерстициального компонента: угнетение транспортных систем канальцев, повреждение мембран клубочков и хроническое воспаление. Микроскопическое исследование мочевых осадков выявило наличие микрогематурии (в основном за счёт дисморфных микроцитарных эритроцитов), лейкоцитурии (табл. 1).

Отмечено снижение кислотности мочи (рН более 6,6). Изменения в показателях проницаемости гломерулярной мембраны, степени инфильтрации почек лейкоцитами (лейкоцитурия) и глюкозурии носили дозозависимый характер. Протеинурия достоверно была более выражена у крыс, получавших УА в дозе 5 мг/кг. Известно, что уран ингибирует натрий-зависимый транспорт глюкозы и фосфата, а также гексокиназу в почках [19]. Поскольку уровень глюкозы в крови составлял меньше 10 ммоль/л, то появление глюкозы в моче было следствием недостаточности транспортных систем в канальцах почек. Протеинурия, вероятнее всего, зависела от снижения реабсор-

бционной способности эпителия проксимальных отделов канальцев в отношении профильтрованного в клубочках белка, и повышения проницаемости стенки (главным образом, базальных мембран) клубочковых капилляров для белков плазмы крови. Выявлено дозозависимое снижение фильтрационной и концентрирующей функции клубочкового и канальцевого аппарата почек крыс. При недостоверных различиях в величине суточного диуреза у крыс наблюдалось снижение концентрационной функции почек, что характеризовалось умеренной гипостенурией, снижением концентрационного индекса по осмолярности вследствие недостаточности транспортных систем в канальцах почек. Также имело место уменьшение концентрационного индекса по креатинину и, соответственно, величины клиренса креатинина (повреждение клубочков нефронов). При оценке специфических маркеров нефротоксичности в моче крыс выявлено достоверное дозозависимое увеличение выведения с мочой растворимого коллагена (табл. 1). Продemonстрированные патологические изменения в анализе мочи и функциональных показателях

Таблица 1

Влияние хронического отравления УА на показатели функционального состояния почек и мочи у крыс (M±m)

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа		
	Плацебо	УА, 0,5 мг/кг	УА, 5,0 мг/кг
Диурез, мл/сут	11,60±2,10	15,47±1,87	11,61±1,74
Креатинин, ммоль/л	4,50±0,96	5,12±0,48	3,68±0,72
КИ по креатинину, у.ед.	76,39±15,76	62,38±13,65	33,40±8,33*
Клиренс креатинина, мл/мин/кг	3,08±0,35	3,35±0,23	1,34±0,14*
КИ по осмолярности, у.ед.	4,94±0,12	4,52±0,16*	3,55±0,08*
рН, ед.	6,15±0,09	6,87±0,06*	6,88±0,06*
Уд.вес, г/мл	1,040±0,001	1,020±0,002*	1,022±0,003*
Белок, г/л	1,53±0,23	1,64±0,19	4,05±0,79*
Белок, г/ммоль креатинина	0,31±0,03	0,33±0,03	1,11±0,10*^
Коллаген, мг/ммоль креатинина	8,37±0,96	119,96±7,29*	592,23±67,29*
Билирубин, мг/дл	0	0,87±0,24*	1,45±0,32*
Глюкоза, мг/дл	2,20±1,47	16,73±8,12	98,64±41,77* ^
Эритроциты, кл/мкл	31,34±16,00	699,68±191,55*	716,34±231,69*
Лейкоциты, кл/мкл	25,00±9,13	183,30±49,26*	377,27±64,09* ^

Примечания: Здесь и в таблице 2 * – Различия между показателями значимы по сравнению с группой плацебо, $p < 0,05$, ^ – Различия между показателями значимы по сравнению с дозой 0,5 мг/кг, $p < 0,05$

почек свидетельствовали о развитии преимущественного нарушения транспортных функций канальцев, смешанного типа протеинурии и деструктивно-воспалительных процессов.

Появление патологических концентраций билирубина у крыс в моче косвенно указывало на паренхиматозное повреждение печени. В сыворотке крови крыс было выявлено, что с увеличением дозы токсиканта снижалась активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и повышалась аспаратаминотрансфераза (фосфатазно-трансаминазная диссоциация), при этом активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) находилась в пределах значений контрольной группы. Учитывая способ получения крови у лабораторных животных (декапитация), происхождение повышенной активности аспаратаминотрансферазы (АсАТ) могло быть как из печени (признак гепатотоксичности), так и скелетных мышц (условия эвтанази). У животных из опытных групп установлено статистически достоверное, но клиниче-

ски несущественное увеличение уровня глюкозы в крови. Развитие диспротеинемии характеризовалось статистически достоверным снижением уровня общего белка и альбумина, однако в % значении происходило снижение фракции глобулинов в крови вследствие угнетения белок-синтетической функции печени. Была отмечена тенденция к увеличению синтеза фибриногена, как белка «острой» фазы (табл. 2). Выявлено дозозависимое увеличение продукции орозомукоида (кислого $\alpha 1$ -гликопротеина) в ответ на введение УА, а также умеренное увеличение продуктов деградации фибрина (ПДФ), характерных для хронического воспаления или тромбоза. С увеличением дозы УА развивалась гипонатриемия и гиперазотемия за счёт азота мочевины. Из-за высокой внутригрупповой дисперсии повышение уровня креатинина в крови не было статистически достоверным.

Отмечено повышение активности в крови лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (рис. 1). У животных,

Таблица 2

Влияние хронического 18-недельного внутрижелудочного введения УА на биохимические показатели в крови крыс ($M \pm m$)

Изучаемые показатели	Экспериментальная группа		
	Плацебо	УА, 0,5 мг/кг	УА, 5,0 мг/кг
ЩФ, Ед/л	264,99±23,60	214,39±31,67	166,89±18,07*
АлАТ, МЕ/л	35,19±2,12	35,81±1,79	39,20±2,42
АсАТ, МЕ/л	103,38±6,38	179,75±9,02*	159,13±8,52*
Глюкоза, ммоль/л	4,31±0,53	5,83±0,30*	9,52±0,47*
Билирубин, мкмоль/л	13,88±0,34	14,43±0,04*	19,80±1,08*
Холестерин, ммоль/л	1,12±0,10	2,22±0,10*	2,17±0,13*
Триглицериды, ммоль/л	0,32±0,40	0,48±0,07	0,61±0,07*
Общий белок, г/л	68,95±1,74	55,82±2,22*	53,72±1,26*
Альбумин, г/л	41,71±0,90	36,98±1,04*	39,19±0,37*
Орозомукоид, мг/л	30,66±7,0	60,24±19,59	190,31±88,72*
Фибриноген, г/л	4,03±0,57	4,53±0,58	5,26±0,35
ПДФ, мг/дл	228,79±19,80	306,60±18,62*	380,94±71,70*
Креатинин, мкмоль/л	41,79±5,30	82,80±20,00	139,25±33,79
Мочевина, ммоль/л	5,28±0,26	7,41±0,36*	9,43±0,39* [^]
Калий, ммоль/л	3,96±0,31	3,99±0,24	4,03±0,26
Натрий, ммоль/л	145,77±1,38	143,79±2,35	128,34±2,25* [^]

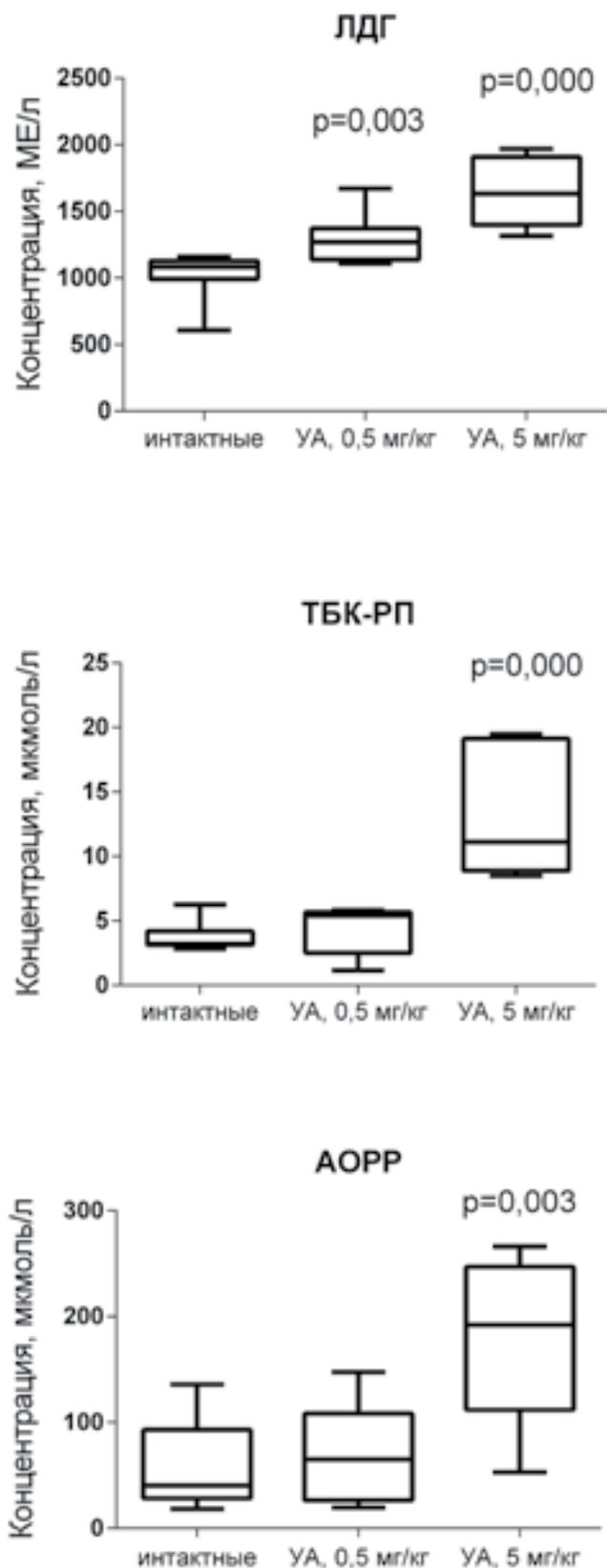


Рис. 1. Влияние хронического 18-ти недельного внутрижелудочного введения УА на активность ЛДГ, уровень ТБК-РП и АОРР в крови крыс

которым вводили УА в дозе 5 мг/кг, наблюдалось нарастание уровня продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-РП), продуктов глубокого окисления белков (АОРР), в норме элиминируемых почками и системой антиоксидантной защиты организма.

Причиной повышения АОРР является активация миелопероксидазной выработки гипохлорита, что ведет к окислению белков до протеинхлораминов и далее до карбонильных производных, а также окисление тирозиновых остатков до дитирозина, ковалентно сшивающего разные цепи белковой спирали [20]. Это приводит к модификации белков и изменению их физико-химических (денатурация) и физиологических (угнетение протеолиза, антигенность) свойств. АОРР из крови могут захватываться клетками канальцев и клубочков, что ведет к внутриклеточному повышению содержания АОРР, может индуцировать апоптоз подоцитов и приводить к протеинурии [21]. Другим негативным следствием этого процесса является активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение системного артериального давления [22, 23]. В совокупности все эти эффекты избыточной аккумуляции АОРР в крови можно рассматривать как один из механизмов нарушения функции почек, а также маркера задержки патологических форм белков крови при токсической нефропатии, наблюдаемой при длительном воздействии УА. Эти изменения могут быть обусловлены как прямым токсическим и радиологическим, так и опосредованным действием токсиканта.

Морфологические особенности строения почек и печени крыс из всех групп отражены на рисунке 2. Патологоанатомическое исследование показало, что в группах крыс, получавших плацебо (рис. 2, А, Г) и УА в дозе 0,5 мг/кг (рис. 2, Б и Д), изменения отсутствовали или были незначительными. Гистологическое исследование печени и почек выявило грубые нарушения морфологии только у крыс, получавших УА в дозе 5,0 мг/кг (рис. 2, В и Е), что подтверждало патологические изменения лабораторных показателей (табл. 2). В печени отмечали неравномерные регенераторные явления в виде нуклеомегалии, развитие зернистой белковой дистрофии различной степени выраженности местами вплоть до некроза, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза. В почках выявлено развитие хронического тубулоинтерстициального (перигломерулярного и перитубулярного) нефрофиброза со значительной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, атрофией эпителия проксимальных и дистальных канальцев, кистозной трансформацией паренхимы почек. Выявленность нефрофиброза, видимая при гистологическом исследовании срезов почек,

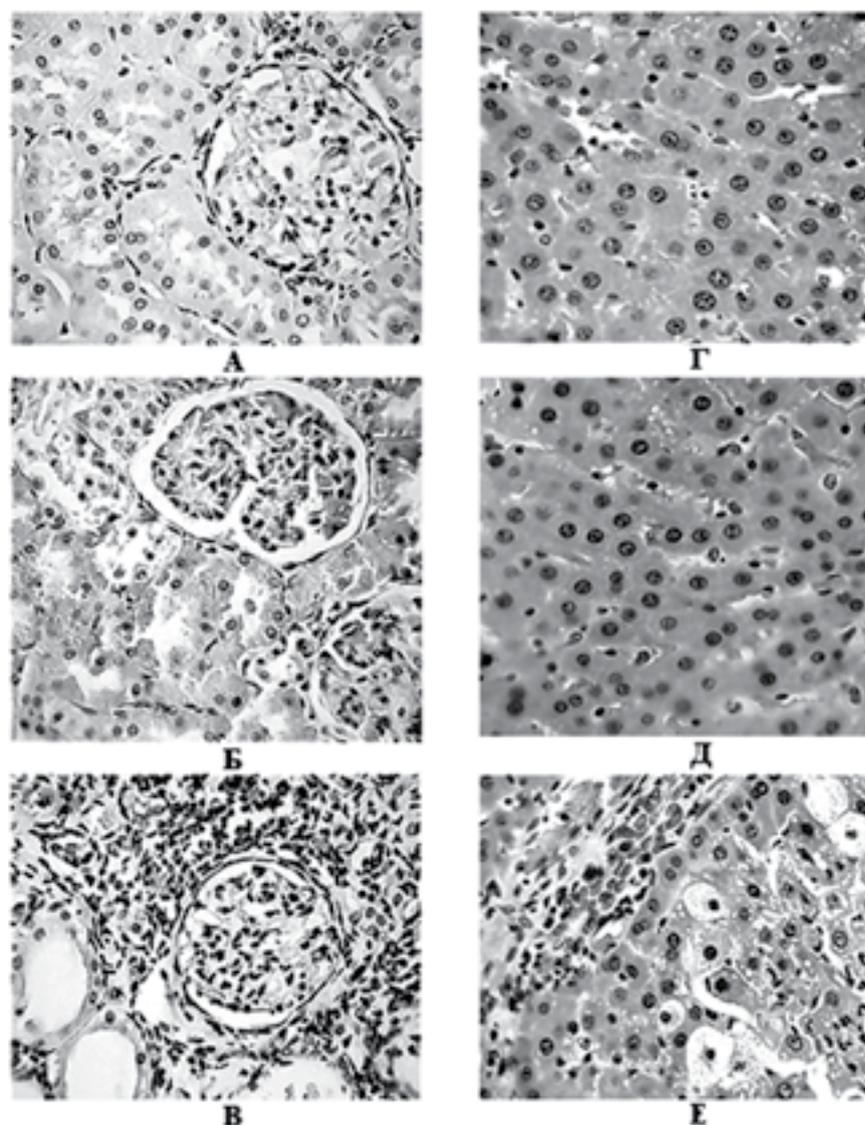


Рис. 2. Гистологическое строение почек и печени крыс при хроническом 18-ти недельном внутрижелудочном воздействии УА на крыс. А-В: строение почек, ув. 400х. Г-Е: строение печени, ув. 400х. Окраска гематоксилин-эозин. Объяснения в тексте.

коррелировала с повышенной мочевой экскрецией коллагена, а лейкоцитарная инфильтрация интерстиция – с величиной лейкоцитурии (табл. 1).

Заключение. В хроническом 18-недельном эксперименте внутрижелудочное введение уранила ацетата в дозах 0,5 и 5 мг/кг/сут по элементу ^{238}U обусловило у подопытных животных выраженное гепато- и нефротоксическое действие, обнаруживаемое как по данным клинико-биохимического анализа крови и мочи (в дозах 0,5 и 5 мг/кг), так и по результатам гистопатологического исследования ткани печени и почек (в дозе 5 мг/кг).

Развитие диспротеинемии происходило на фоне угнетения белковосинтетической функции печени. Выявлено дозозависимое увеличение

продукции оромукоида (кислого $\alpha 1$ -гликопротеина, $p=0,029$ и $p=0,002$, для доз 0,5 и 5 мг/кг, соответственно), а также увеличение уровня АОРР ($p=0,046$ и $p=0,003$ для доз 0,5 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно). В ответ на хроническое введение УА в крови животных происходило формирование пула уремических токсинов.

С увеличением дозы УА наблюдали снижение активности ЩФ ($p=0,006$) и увеличение активности АсАТ ($p=0,001$), также отмечали повышение уровня триглицеридов, статистически достоверное, но клинически незначительное увеличение уровня глюкозы в крови крыс ($p=0,036$ и $p=0,001$ по сравнению с группой контроля для доз 0,5 мг/кг и 5 мг/кг, соответственно). В печени крыс, получавших УА в дозе 5 мг/кг, отмечали нерав-

номерные регенераторные явления, развитие дистрофии гепатоцитов различной степени выраженности, перипортальной лимфогистиоцитарной инфильтрации и перипортального фиброза.

Нефротоксичность характеризовалась прогрессирующим нарушением множества функций проксимальных и дистальных канальцев, а также клубочков нефронов. Выявлено развитие почечного канальцевого ацидоза, увеличение выделения с мочой компонентов соединитель-

нотканного матрикса как маркеров развития интерстициального нефрофиброза (коллагена, $p=0,001$). Наблюдалось дозозависимое снижение фильтрационной и концентрационной функций клубочкового и канальцевого аппарата почек крыс. Гистопатологическое исследование почек крыс (УА в дозе 5 мг/кг) выявило развитие хронического тубулоинтерстициального нефрофиброза со значительной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, атрофией эпителия канальцев и кистозной трансформацией паренхимы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Сивак К.В., Стосман К.И., Саватеева-Любимова Т.Н. Функциональное состояние почек и иммунологические нарушения при остром комбинированном воздействии обедненным ураном. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2017; 2: 93-8 (in Russian).
2. Poisson C., Stefani J., Mannens L., Delissen J., Suhard D., Tessier C., Dublineau I., Gueguen Y. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rat without any nephrotoxicity. Free Radical research. 2014; 48 (10): 1218-31 (in English).
3. Zhu G., Xiang X., Chen X., Wang L., Hu H., Weng S. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats. Arch Toxicol. 2009; 83: 37-46 (in English).
4. Selden A. I., Lundholm C., Edlund B., Hogdahl C., Ek B. M., Bergstrom B. E., Ohlson C. G. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ. Res. 2009; 109: 486-94 (in English).
5. Zamora M. L., Zielinski J. M., Moodie G. B., Falcomer R. A., Hunt W. C., Ca-pello K. Uranium in drinking water: renal effects of longterm ingestion by an aboriginal community. Arch. Environ. Occup. Health. 2009; 64: 228-41 (in English).
6. Taulan M., Paquet F., Maubert C., Delissen O., Demaille J., Romey M.-C. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environ. Health Perspectives. 2004; 112 (16): 1628-35 (in English).
7. Yuhui Hao, Jiong Ren, Jing Liu, Shenglin Luo, Ting Ma, Rong Lim, Yongping Su. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012; 111: 402-10 (in English).
8. Gueguen Y., Rouas C., Monin A., Manens L., Stefani J., Delissen O. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
9. Taha J. A Taha, Abdul Razak N. Khudayar, Zeinab A. J.R Al-Ali. Some hematological and bio chemical evaluation of sheep reared in areas exposed to depleted uranium. Bas.J.Vet.Res. 2009; 8 (1). - electronic publication.
10. Dublineau I., Souidi M., Gueguen Y. et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. Biomed Res Int. 2014; 2014: 24 (in English).
11. Gueguen Y., Rouas C., Monin A. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
12. Калистратова В.С., ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012 (in Russian).
13. Директива 2010/63/EU европейского парламента и совета европейского союза по охране животных, используемых в научных целях. СПб., 2012 (in Russian).
14. Nandini C.D., Sambaiah K., Salimath P.V. Dietary fibers ameliorate decreased synthesis of heparin sulfate in streptozotocin induced diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2003; 14: 203-10 (in English).
15. Mazaheri M., Samaie A., Semnani V. Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-glucosaminidase/ Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: a randomized controlled trial. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37(21): 4 (in English).
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Khoa T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte activation in chronic Renal Failure. The Journal of Immunology. 1998; 161: 2524-32 (in English).
17. Карпшченко А.И., ред. Медицинские лабораторные технологии. т. 2. СПб: Интермедика, 2002 (in Russian).
18. Imamura K., Maruyama T., Okabe H., Shimada H., Otagiri M. A simple and rapid fluorimetric determination method of a-1-acid glycoprotein in serum using quinaldine red. Pharmaceutical Research. 1994; 11(4):566-70 (in English).
19. Сивак К.В. Механизмы нефропатологии токсического генеза. Патогенез. 2019; 17(2): 16 - 29 (in Russian).
20. Демидчик Л.А., Бейникова И.В., Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Клюев Д.А., Утибаева Р.А. Окисленные белки в крови больных с острым отравлением уксусной кислотой. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 5-1: 82-6 (in Russian).
21. Cao W., Hou F.F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. Kidney Int Suppl. 2014; 4(1): 102-6 (in English).
22. Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B., Yang F., Xie D., Wang Y.P., Tian J.W. A accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NAD PH-dependent mechanisms. Kidney Int. 2009; 76:1148-60 (in English).
23. Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J. Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD 36-mediated, redox-dependent pathway. Antioxid Redox Signal. 2013; 18: 19-35 (in English).
24. Dublineau I., Souidi M., Gueguen Y. et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. Biomed Res Int. 2014; 2014: 24 (in English).
25. Gueguen Y., Rouas C., Monin A. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
26. Калистратова В.С., ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012 (in Russian).
27. Директива 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. SPb., 2012. (in Russian).
28. Nandini C.D., Sambaiah K., Salimath P.V. Dietary fibers ameliorate decreased synthesis of heparin sulfate in streptozotocin induced diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2003; 14: 203-10 (in English).
29. Mazaheri M., Samaie A., Semnani V. Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-glucosaminidase/ Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: a randomized controlled trial. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37(21): 4 (in English).
30. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Khoa T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte activation in chronic Renal Failure. The Journal of Immunology. 1998; 161: 2524-32 (in English).
31. Карпшченко А.И., ред. Medical laboratory technology. T.2. SPb: Интермедика, 2002 (in Russian).
32. Imamura K., Maruyama T., Okabe H., Shimada H., Otagiri M. A simple and rapid fluorimetric determination method of a-1-acid glycoprotein in serum using

REFERENCES::

1. Sivak K.V., Stosman K.I., Savateeva-Ljubimova T.N. Functional state of kidneys and immunological violations in acute combined effects of depleted uranium. Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situaciyah. 2017; 2: 93-8 (in Russian).
2. Poisson C., Stefani J., Mannens L., Delissen J., Suhard D., Tessier C., Dublineau I., Gueguen Y. Chronic uranium exposure dose-dependently induces glutathione in rat without any nephrotoxicity. Free Radical research. 2014; 48 (10): 1218-31 (in English).
3. Zhu G., Xiang X., Chen X., Wang L., Hu H., Weng S. Renal dysfunction induced by long-term exposure to depleted uranium in rats. Arch Toxicol. 2009; 83: 37-46 (in English).
4. Selden A. I., Lundholm C., Edlund B., Hogdahl C., Ek B. M., Bergstrom B. E., Ohlson C. G. Nephrotoxicity of uranium in drinking water from private drilled wells. Environ. Res. 2009; 109: 486-94 (in English).
5. Zamora M. L., Zielinski J. M., Moodie G. B., Falcomer R. A., Hunt W. C., Ca-pello K. Uranium in drinking water: renal effects of longterm ingestion by an aboriginal community. Arch. Environ. Occup. Health. 2009; 64: 228-41 (in English).
6. Taulan M., Paquet F., Maubert C., Delissen O., Demaille J., Romey M.-C. Renal toxicogenomic response to chronic uranyl nitrate insult in mice. Environ. Health Perspectives. 2004; 112 (16): 1628-35 (in English).
7. Yuhui Hao, Jiong Ren, Jing Liu, Shenglin Luo, Ting Ma, Rong Lim, Yongping Su. The protective role of zinc against acute toxicity of depleted uranium in rats. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. 2012; 111: 402-10 (in English).
8. Gueguen Y., Rouas C., Monin A., Manens L., Stefani J., Delissen O. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
9. Taha J. A Taha, Abdul Razak N. Khudayar, Zeinab A. J.R Al-Ali. Some hematological and bio chemical evaluation of sheep reared in areas exposed to depleted uranium. Bas.J.Vet. Res. 2009; 8 (1). - electronic publication.
10. Dublineau I., Souidi M., Gueguen Y. et al. Unexpected lack of deleterious effects of uranium on physiological systems following a chronic oral intake in adult rat. Biomed Res Int. 2014; 2014: 24 (in English).
11. Gueguen Y., Rouas C., Monin A. et al. Molecular, cellular, and tissue impact of depleted uranium on xenobiotic-metabolizing enzymes. Arch Toxicol. 2014; 88: 227-39 (in English).
12. Калистратова В.С., ред. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов. М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 2012 (in Russian).
13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union for the protection of animals used for scientific purposes. SPb., 2012. (in Russian).
14. Nandini C.D., Sambaiah K., Salimath P.V. Dietary fibers ameliorate decreased synthesis of heparin sulfate in streptozotocin induced diabetic rats. The Journal of Nutritional Biochemistry. 2003; 14: 203-10 (in English).
15. Mazaheri M., Samaie A., Semnani V. Renal tubular dysfunction measured by N-acetyl-beta-glucosaminidase/ Creatinine activity index in children receiving antiepileptic drugs: a randomized controlled trial. Italian Journal of Pediatrics. 2011; 37(21): 4 (in English).
16. Witko-Sarsat V., Friedlander M., Khoa T.N. et al. Advanced Oxidation Protein Products as Novel Mediators of Inflammation and Monocyte activation in chronic Renal Failure. The Journal of Immunology. 1998; 161: 2524-32 (in English).
17. Карпшченко А.И., ред. Medical laboratory technology. T.2. SPb: Интермедика, 2002 (in Russian).
18. Imamura K., Maruyama T., Okabe H., Shimada H., Otagiri M. A simple and rapid fluorimetric determination method of a-1-acid glycoprotein in serum using

quinaldine red. *Pharmaceutical Research*. 1994;11(4):566-70 (in English).

19. Sivak K.V. Mechanisms of nephropathology of toxic genesis. *Patogenez*. 2019; 17(2): 16-29 (in Russian).

20. Demidchik L.A., Bejnikova I.V., Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskij

V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., Utibaeva R.A. Oxidized proteins in the blood of patients with acute acetic acid poisoning. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2018; 5-1: 82-6 (in Russian).

21. Cao W., Hou F.F., Nie J. AOPPs and the progression of kidney disease. *Kidney*

Int Suppl. 2014; 4(1): 102-6 (in English).

22. Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B., Yang F., Xie D., Wang Y.P., Tian J.W. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. *Kidney Int*. 2009; 76:1148-60 (in English).

23. Cao W., Xu J., Zhou Z.M., Wang G.B., Hou F.F., Nie J. Advanced oxidation protein products activate intrarenal renin-angiotensin system via a CD36-mediated, redox-dependent pathway. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 18: 19-35 (in English).

K.V. Sivak¹, K.I. Stosman^{1,2}, T.N. Savateeva-Lubimova¹

NEPHRO- AND HEPATOTOXICITY OF URANYL ACETATE IN 18-WEEK CHRONIC ADMINISTRATION TO RATS

¹Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

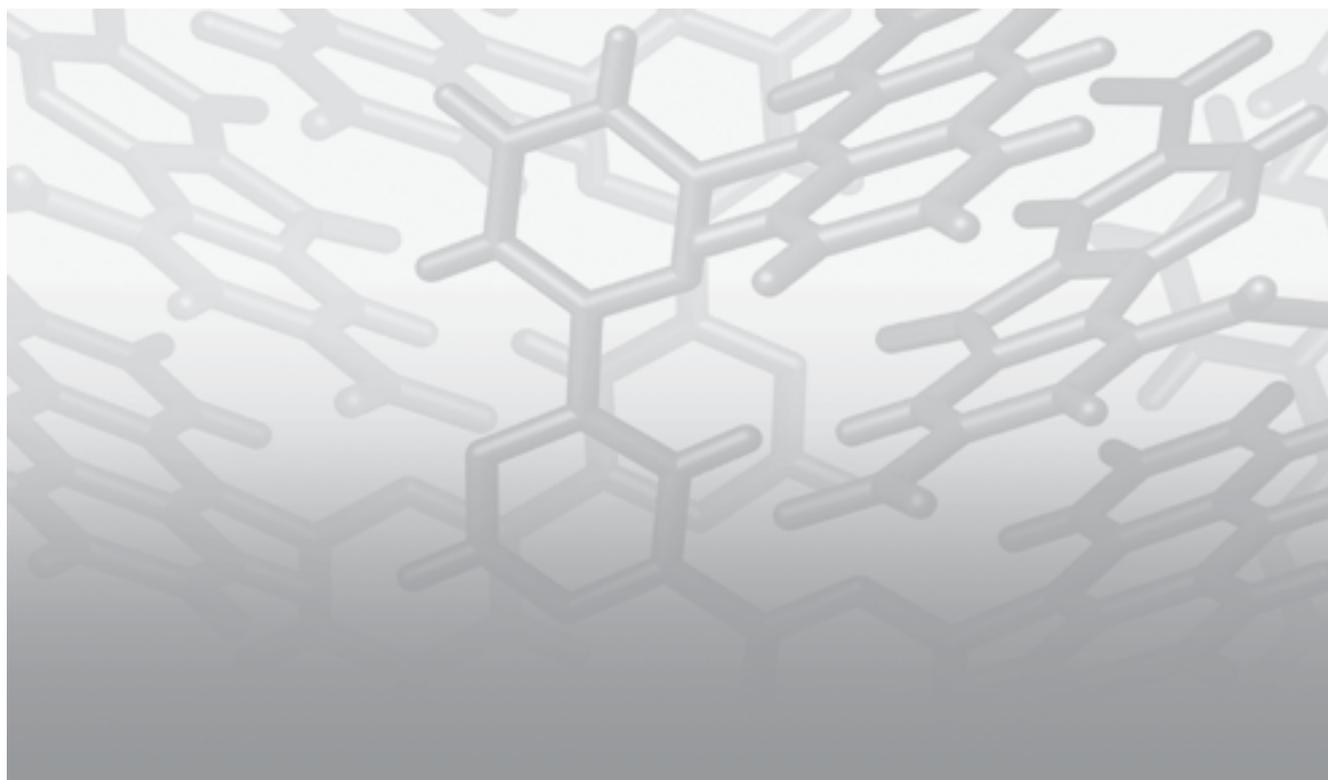
²Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

The paper presents the results of an experimental study of the hepato- and nephrotoxicity of uranyl acetate dihydrate (UA) in 18-week chronic intragastric administration in doses of 0,5 and 5,0 mg/kg of the element. The study was performed on 45 male mongrel rats. A dose-dependent change in laboratory biochemical parameters of blood and urine of rats treated with the toxicant was revealed. Nephrotoxicity is characterized by multiple disorders of the functions of the proximal and distal tubules and glomeruli of nephrons. A pathoanatomic study revealed gross violations in the liver and kidney cytoarchitectonics of rats treated with UA in a dose of 5,0 mg/kg. In liver, there were uneven regenerative phenomena in the form of nucleomegaly, the development of granular protein dystrophy of various degrees (up to necrosis), periportal lymphohistiocytic infiltration and periportal fibrosis. In kidneys, there were the development of chronic diffuse tubulointerstitial nephrofibrosis with significant lymphoplasmocytic infiltration, atrophy of the epithelium of the proximal and distal tubules, cystic transformation of the renal parenchyma.

Keywords: *uranyl acetate, hepatotoxicity, nephrotoxicity, chronic exposure.*

Quote: K.V. Sivak, K.I. Stosman, T.N. Savateeva-Lubimova. Nephro- and hepatotoxicity of uranyl acetate in 18-week chronic administration to rats. *Toxicological Review*. 2021; 2:51-57.

Переработанный материал поступил в редакцию 09.02.2021 г.



ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НАНОРАЗМЕРНОЙ ФОРМЫ 20-ГИДРОКСИЭКДИЗОНА ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ

К.Т. Еримбетов^{1,2}, А.В. Федорова¹,
А.Я. Гончарова², О.В. Обвинцева¹

¹Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста», 249013, Калужская обл. г. Боровск, пос. Институт, Российская Федерация
²ООО «Научно-исследовательский центр «Парк активных молекул», Калужская обл., 249030, г. Обнинск, Российская Федерация

Впервые получена и предложена наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона в виде клатратного комплекса с арабиногалактаном со средним размером частиц 35,3 нм. В результате изучения острой токсичности выявлено, что новая наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона относится к VI классу относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

Ключевые слова: 20-гидроксиэкдизон, арабиногалактан, наноразмерная форма, фармацевтическая субстанция, острая токсичность, клатратный комплекс.

Цит: К.Т. Еримбетов, А.В. Федорова, А.Я. Гончарова, О.В. Обвинцева. Острая токсичность наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона при внутрижелудочном введении. Токсикологический вестник. 2021; 2: 59-63.

Введение. Одним из инновационных подходов к созданию нового поколения препаратов является применение в их составе фитопрепаратов, повышающих резистентность организма и обеспечивающих нормальное функционирование всех его органов и систем. В этом плане значительный интерес представляют растительные источники фитоэкдистероидов – полигидроксилированные стероиды, которые не оказывают гормонального действия на млекопитающих. Одним из наиболее широко изучаемых фитоэкдистероидов является 20-гидроксиэкдизон, входящий в состав некоторых видов лекарственных растений. Множественность физиологических эффектов 20-гидроксиэкдизона позволяет применять его как индивидуальное соединение, так и в составе комбинированных препаратов. За последние годы отмечается большой прогресс в изучении 20-гидроксиэкдизона, интенсивно исследуются его фармакологическое действие при различных патологиях и корригирующие свойства в отношении об-

мена веществ в организме [1,2,3,4]. Современные тенденции разработки новых препаратов основываются на создании наноструктурных композиций с улучшенными характеристиками. Одним из подходов к созданию наноразмерной формы препаратов, в частности 20-гидроксиэкдизона является синтез его клатратного комплекса с клатратообразователем арабиногалактаном. Полученная таким образом наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона обеспечивает улучшение его физико-химических свойств, что приводит к увеличению всасываемости, повышению биодоступности и, в конечном итоге, позволяет снизить терапевтические дозы [5,6]. Для новой разработанной наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона особо актуальным является проведение токсикологических исследований, в частности на первом этапе - изучение острой токсичности

Цель работы: оценка острой токсичности новой наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в экспериментах на крысах.

Еримбетов Кенес Тагаевич (Erimbetov Kenes Tagaevich), доктор биологических наук, научный руководитель аспиранта Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ Федеральный научный центр животноводства – ВИЖ им. академика Л.К. Эрнста, руководитель Службы доклинических и клинических исследований, ООО «Научно-исследовательский центр Парк Активных Молекул», г. Обнинск, Калужская обл., erimbetovkt@mail.ru;

Федорова Елена Владимировна (Fedorova Alena Vladimirovna), аспирант, ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста», г. Боровск, Калужская обл., ledifav@yandex.ru;

Гончарова Анна Яковлевна (Goncharova Anna Yakovlevna), кандидат биологических наук, директор ООО «Научно-исследовательский центр Парк Активных Молекул», г. Обнинск, Калужская обл., goncharova@ram-alliance.ru;

Обвинцева Ольга Витальевна (Obvintseva Olga Vital'evna), кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, ВНИИ физиологии, биохимии и питания животных - филиал ФГБНУ «Федеральный научный центр животноводства - ВИЖ им. Л.К. Эрнста», г. Боровск, Калужская обл., obvintseva.olga@yandex.ru.

Материалы и методы исследования. Наноразмерная форма 20-гидроксиэкдизона создана на основе синтеза клатратного комплекса с арабиногалактаном с применением твердофазного метода получения на шаровой мельнице Активатор 2S с материалом помольных стаканов из корунда и шаров из оксида циркония диаметры 3, 5 и 10 мм. Измерение размера полученных частиц проведено на приборе Zetasizer Nano ZS.

Изучение острой токсичности фармацевтической субстанции (производитель ооо «Фитопанacea», кристаллический порошок белого цвета, чистота (по вэжж) – 98,58%) и наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона проведено в соответствии с методическими рекомендациями, представленными в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [7] и монографии [8]. Основой данного исследования является токсикометрический метод оценки острой токсичности фармацевтической субстанции и наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона при однократном введении с анализом причин наступления гибели и клинической картины интоксикации. В соответствии с ГОСТ 32644-2014 и классификацией Hodge et al. [9,10] устанавливали класс токсичности фармацевтической субстанции и наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона.

Для решения поставленной цели были проведены 2 серии экспериментов на крысах Wistar обоего пола. В первом эксперименте в соответствии с ГОСТ 32644-2014 проведено изучение острой токсичности фармацевтической субстанции 20-гидроксиэкдизон на крысах Wistar (самках) с массой тела 230-240 г, возраст 12-13 недель. Животные были разделены на 5 групп по 3 животных. Во втором эксперименте проведено исследование острой токсичности наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона на крысах Wistar (самцы и самки), с массой тела 240-250 г, возраст 13-14 недель. Крысы были разделены на 7 групп по 5 животных обоего пола. Животных содержали в клетках Т-4 по 3 и 5 особей в условиях искусственного освещения (12 часов светлого и темного времени) с принудительной 16-кратной в час вентиляцией, при температуре 20-22°C и относительной влажности 50-65% на подстилке из древесных стружек, простерилизованных в сухожаровом шкафу. Животные имели свободный доступ к питьевой водопроводной воде и брикетированному корму. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 суток после введения фармацевтической субстанции и наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона. Крысы в первый день после введения препаратов находились под непрерывным наблюдением. Регулярно фиксировалось общее состояние, особенности поведения и двигательной активности, регистри-

ровались сроки развития интоксикации и гибели животных, изменения массы тела выживших особей.

Свежеприготовленные суспензии фармацевтической субстанции 20-гидроксиэкдизона, приготовленном в 1 % крахмальном геле вводились в желудок (на голодный желудок) металлическим зондом крысам в диапазоне доз 1000-5000 мг/кг массы тела.

Для внутрижелудочного введения наноразмерную форму 20-гидроксиэкдизона растворяли в 1% крахмальном геле до получения суспензии однородной консистенции. Свежеприготовленные суспензии вводились в желудок (на голодный желудок) металлическим зондом крысам в диапазоне доз 1000-20000 мг/кг массы тела.

Статистическая обработка результатов исследований была проведена с применением параметрических и непараметрических методов. Различия между группами считались статистически значимыми при $P \leq 0,05$ [11].

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований получен новый клатратный комплекс 20-гидроксиэкдизона с арабиногалактаном при масс. соотношении: 1:10. Полученный клатратный комплекс имеет кристаллическую форму и выделен в виде наночастиц мелкодисперсного подвижного порошка светло желтого цвета со средним размером частиц 35,3 нм.

Результаты исследований острой токсичности показали, что при однократном внутрижелудочном введении крысам фармацевтической субстанции 20-гидроксиэкдизона в диапазоне доз 1000-5000 мг/кг массы тела за период наблюдения не отмечено гибели животных и ее влияния на шерстный покров, потребление корма, изменение массы тела животных. Вместе с тем введение фармацевтической субстанции вызывает повышение возбудимости и спонтанной двигательной активности, выраженную исследовательскую реакцию, периодически длительные акты груминга. Эти проявления нарастают с возрастанием дозы и продолжаются в течение 1-2 часов непрерывной деятельности по сооружению гнезда. Наблюдение за опытными животными в течение последующих 2 недель не выявило каких-либо отклонений в их состоянии и поведении. По данным литературы для мышей ЛД₅₀ 20-гидроксиэкдизона была на уровне 9,0 г/кг массы тела при внутрижелудочном его введении [12]. В соответствии с ГОСТ 32644-2014, признавая необходимость защиты животных, максимальная доза внутрижелудочного введения при тестировании 20-гидроксиэкдизона составила 5000 мг/кг. При этой дозе не отмечено гибели животных и признаков интоксикации.

Фармацевтическую субстанцию 20-гидроксиэкдизон по данным токсикометрических исследова-

дований и наблюдения за подопытными крысами в течение 14 суток следует отнести к V классу практически нетоксичных веществ [10]. В соответствии с ГОСТ 32644-2014 фармацевтическую субстанцию 20-гидроксиэкдизон можно отнести к 5 классу токсичности.

С целью оценки параметров острой токсичности наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона осуществляли ее внутрижелудочное введение крысам обоего пола в возрастающих дозах по методу пробит-анализа Литчфилда-Уилкоксона [11, 13]. Исследование токсичности высоких доз препарата удалось провести при 4-х кратном с интервалом 1 час внутрижелудочном введении крысам 1/4 указанных доз.

Результаты определения острой токсичности наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона приведены в таблице. Внутрижелудочное однократное введение наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в диапазоне доз 1000-20000 мг/кг массы тела не приводило к гибели крыс, изменениям их внешнего вида, в потреблении корма. Проявления клинических признаков интоксикации, в частности угнетение, затрудненное дыхание, снижения двигательной активности, возбудимости, связанные с введением больших объемов жидкостей в интервале действующих доз от 8000 до 20000 мг/кг, проходили в течение 1 суток наблюдения.

В процессе наблюдения за подопытными крысами не было выявлено гибели и различий в проявлении клинических признаков интоксикации между самками и самцами. На основании этого можно сделать вывод о том, что не выявлено существенных половых различий в чувствительности к токсическому действию фармацевтической субстанции и наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона при ее внутрижелудочном введении крысам.

Из-за отсутствия гибели животных при внутрижелудочном введении наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона в дозах до 20000 мг/кг в максимально допустимом объеме для крыс – 6,0 мл не было возможности установить ее ЛД₅₀. Ограничения по объемам внутрижелудочного введения жидкости крысам не позволили изучить ее токсичность в более высоких дозах, чем 20000 мг/кг массы тела. При этом высшая суточная терапевтическая доза, в качестве метаболического средства составляет 30 мг на человека.

После макроскопического исследования органов были получены следующие результаты:

- сердце состоит из правильно располагающихся волокон в виде пучков, патологических изменений не обнаружено;
- легкие имели умеренное полнокровие, просветы альвеол и бронхов свободны, встречаются скопления лейкоцитов, а после разреза – свежие кровоизлияния;

Таблица

Результаты исследования острой токсичности наноразмерной формы 20-гидроксиэкдизона

Дозы, мг/кг	Общее количество крыс	Количество павших животных	Клиника интоксикации
1000	5♂+5♀	0	признаки умеренной возбудимости, спонтанной двигательной активности, исследовательской реакции
2000	5♂+5♀	0	признаки умеренной возбудимости, спонтанной двигательной активности, исследовательской реакции
4000	5♂+5♀	0	усиление возбудимости, спонтанной двигательной активности, исследовательской реакции периодически груминг, непрерывная деятельность по сооружению гнезда
8000	5♂+5♀	0	повышенная возбудимость, признаки снижения двигательной активности, выраженная исследовательская реакция, периодически длительные акты груминга
12000	5♂+5♀	0	признаки снижения двигательной активности, возбудимости, периодически длительные акты груминга
16000	5♂+5♀	0	умеренное угнетение, связанное с введением больших объемов жидкостей, сниженная двигательная активность
20000	5♂+5♀	0	умеренное угнетение, связанное с введением больших объемов жидкостей, сниженная двигательная активность, затрудненное дыхание

– печень крыс без пятен, патологических изменений не имела, размеры в пределах нормы, внутриклеточная жидкость клеток печени зернистая.

– почки имели стандартные размеры, патологии не обнаружено, без особых изменений;

– желудок и кишечник имели нормальную эпителиальную ткань, без патологических изменений.

Однократное внутрижелудочное введение крысам 20-гидроксиэктодизона в исходной и наноразмерной форме в диапазоне исследованных доз не вызвало каких-либо патологических изменений в их организме.

Новую наноразмерную форму 20-гидроксиэктодизона по данным токсикометрии и наблюдения за подопытными крысами в течение 14 суток можно отнести к VI классу относительно безвредных

лекарственных веществ. В соответствии с ГОСТ 32644-2014 наноразмерная форма 20-гидроксиэктодизона относится к 5 классу токсичности.

Таким образом, в результате проведенных исследований установили, что при однократном внутрижелудочном введении крысам 20-гидроксиэктодизона в исходной и наноразмерной форме по параметрам токсичности существенных различий не обнаружено.

Выводы.

1. Впервые получена и исследована наноразмерная форма 20-гидроксиэктодизона в виде клатратного комплекса с арабиногалактаном.

2. Установлено, что разработанная наноразмерная форма 20-гидроксиэктодизона относится к VI классу относительно безвредных лекарственных веществ по Hodge и к 5 классу токсичности, в соответствии с ГОСТ 32644-2014.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Володин В.А., Сидорова Ю. С., Мазо В.К. 20-гидроксиэктодизон – растительный адаптоген: анаболическое действие, возможное использование в спортивном питании // Вопросы питания. 2013; 82 (6):24-30.
2. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L, DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats // Appl. Physiol. Nutr. Metabol. 2015; 40:1324-1328.
3. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism // Ukrainian Journal of Ecology. 2019; 9 (4):651-656.
4. Kumar R.N., Sundaram R., Shanthy P. Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats // European Journal of Pharmacology. 2013; 698 (1-3):489-498.
5. Розиев Р.А., Гончарова А.Я., Еримбетов К.Т., Подгородниченко В.К. Клатратный комплекс арабиногалактана или гуммиарабика с 20-гидроксиэктодизоном, способ его получения (варианты), фармацевтическая композиция и лекарственное средство // Патент на изобретение РФ № 2572334. 10.01.2016 Бюл. № 1.
6. Федорова А.В., Еримбетов К.Т., Бондаренко Е.В., Гончарова А.Я., Фрог Е.С. Разработка наноразмерной формы 20-гидроксиэктодизона // Эксперим. клин. фармакол. 2018; 81:254.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Под редакцией Миронов А.Н. - М.: Гриф и К, 2012 – 944 с.
8. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике: монография. Под редакцией А.Л. Хохлова. Москва-Ярославль: ООО «Фотолайф», 2018, - 275 с.
9. ГОСТ-32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. 2015.
10. Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. 1975; 427.
11. Жаворонков Л.П. Основы прикладной медико-биологической статистики. Методическое пособие. Обнинск: ФГБУ МРНЦ Минздрава России. 2012. - 60 с.
12. Ogawa S., Nishimoto N., Matsuda H. Pharmacology of ecdysones in vertebrates // Invertebrate endocrinology and hormonal heterophyly / Ed. W.J. Burdette. Berlin: Springer, 1974. P. 341-344.
13. Проzorовский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований. Психофармакология и биологическая наркология. 2007; 7 (3):2090-2120.

REFERENCES:

1. Volodin V.A., Sidorova Yu.S., Maso V.K. 20-hydroxyecdysone - a plant adaptogen: anabolic effect, possible use in sports nutrition // Nutrition Issues. 2013; 82 (6): 24-30. (In Russian)
2. Anthony T.G., Mirek E.T., Bargoud A.R., Phillipson-Weiner L, DeOliveira C.M., Wetstein B., Graf B.L., Kuhn P.E., Raskin I. Evaluating the effect of 20-hydroxyecdysone (20HE) on mechanistic target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling in the skeletal muscle and liver of rats // Appl. Physiol. Nutr. Metabol. 2015; 40:1324-1328.
3. Erimbetov K.T., Obvintseva O.V., Fedorova A.V., Zemlyanoy R.A., Solovieva A.G. Phenotypic regulation of animal skeletal muscle protein metabolism // Ukrainian Journal of Ecology. 2019; 9 (4):651-656.
4. Kumar R.N., Sundaram R., Shanthy P. Protective role of 20-OH ecdysone on lipid profile and tissue fatty acid changes in streptozotocin induced diabetic rats // European Journal of Pharmacology. 2013; 698 (1-3):489-498.
5. Roziev R.A. et al. Clathrate complex of arabinogalactan or gum arabic with 20-hydroxyecdysone, method for its preparation (options), pharmaceutical composition and drug // Patent RF, N 2572334; 2016. (In Russian)
6. Fedorova A.V., Erimbetov K.T., Bondarenko E.V., Goncharova A.Ya., Frog E.S. Development of a nanoscale form of 20-hydroxyecdysone // Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology. 2018; 81: 254. (In Russian)
7. Guidelines for preclinical studies of drugs. Part one. Edited by A. Mironov - M.: Grif and K, 2012 - 944 p. (In Russian)
8. Drug safety: from preclinic to clinic: monograph. Edited by A.L. Khokhlova. Moscow-Yaroslavl: LLC Photolife, 2018, - 275 p. (In Russian)
9. GOST-32644-2014 Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity is a method for determining the class of acute toxicity. 2015. (In Russian)
10. Hodge H.C., Gosselin R.E., Smith R.P., Gleason M.N. Clinical Toxicology of Commercial Products // Acute Poisoning. 4th ed., Williams & Wilkins, Baltimore. 1975; 427.
11. Zhavoronkov L.P. Fundamentals of applied biomedical statistics. Toolkit. Obninsk: Federal State Budgetary Institution MRRC of the Ministry of Health and Social Development of Russia. 2012. - 60 p. (In Russian)
12. Ogawa S., Nishimoto N., Matsuda H. Pharmacology of ecdysones in vertebrates // Invertebrate endocrinology and hormonal heterophyly / Ed. W.J. Burdette. Berlin: Springer, 1974. P. 341-344.
13. Prozorovsky V.B. Statistical processing of pharmacological research results. Psychopharmacology and biological narcology. 2007; 7 (3): 2090-2120. (In Russian)

K.T. Erimbetov^{1,2}, A.V. Fedorova¹, A.Ya. Goncharova², O.V. Obvintseva¹

ACUTE TOXICITY OF NANOSCALE FORM OF 20-HYDROXYECDYSONE IN INTRAGASTRIC ADMINISTRATION

¹All-Russian Research Institute of Physiology, Biochemistry and Animal Nutrition - a branch of the Federal Science Center of Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst, 249013, Kaluga Region, Russian Federation

²Research Center "Park of Active Molecules", 249030, Obninsk, Kaluga Region, Russian Federation

The nanoscale 20-hydroxyecdysone was first proposed and obtained in the form of a clathrate complex with arabinogalactan with an average particle size of 35,3 nm. The study of its acute toxicity has revealed that the product belongs to class VI of relatively harmless drugs according to Hodge and to class 5th in accordance with GOST 32644-2014.

Keywords: 20-hydroxyecdysone, arabinogalactan, nanoscale form, pharmaceutical substance, acute toxicity, clathrate complex.

Quote: K.T. Erimbetov, A.V. Fedorova, A.Ya. Goncharova, O.V. Obvintseva. Acute toxicity of nanoscale form of 20-hydroxyecdysone in intragastric administration. Toxicological review. 2021; 2:59-63.

Переработанный материал поступил в редакцию 02.02.2021 г.



ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

САВАТЕЕВ НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

(к 100-летию со дня рождения)

22 марта 2021 года исполнилось 100 лет со дня рождения доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии СССР, Заслуженного работника высшей школы РФ, почетного доктора Военно-медицинской академии, генерал-майора медицинской службы Саватеева Николая Васильевича.

Н.В. Саватеев родился в 1921 в г. Петрограде. После окончания в 1944 г. Военно-морской медицинской академии был направлен на флот. Участвовал в боевых действиях в составе частей Ленинградского фронта, Беломорской флотилии, Балтийского Флота и Амурской флотилии, имел ранения. За мужество и героизм, проявленные в годы Великой Отечественной войны и войны с Японией Н.В. Саватеев был награжден орденом Отечественной войны I степени, двумя орденами Красной Звезды, орденом «Знак почета» и другими медалями и памятными знаками.

В 1947 г. поступил в адъюнктуру при кафедре токсикологии и санитарно-химической защиты Военно-морской медицинской академии. Успешно защитил кандидатскую диссертацию и в 1950 г. был назначен преподавателем кафедры токсикологии и санитарно-химической защиты Военно-морской медицинской академии. С 1956 г. по 1961 г. проходил службу в Научно-исследовательском институте Военно-морского флота на различных должностях в отделе корабельной токсикологии. В 1960 г. защитил докторскую диссертацию, в 1962 г. ему присвоено ученое звание



профессора. С 1961 г. по 1969 гг. проходил службу в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где последовательно занимал должности старшего преподавателя и заместителя начальника кафедры военно-полевой терапии.

В 1970 г. назначен на должность начальника Научно-исследовательского института военной медицины МО СССР, которым руководил до 1973 г. С момента создания в 1972 г. и до 1986 г. возглавлял кафедру токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, одновременно исполняя обязанности ученого секретаря Ученого совета академии.

После увольнения в 1986 г. из рядов Вооруженных Сил продолжал работать в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в должности профессора кафедры военной токсикологии и медицинской защиты.

Николай Васильевич внес существенный вклад в формирование и становление военной токсикологии как отрасли военно-медицинской науки, в развитие теории и практики медицинского обеспечения химической безопасности в нашей стране. Под его руководством и при непосредственном участии проводились фундаментальные исследования по установлению роли ацетилхолина в осуществлении высшей нервной деятельности, изучались механизмы токсического действия фосфорорганических соединений, осуществлялось изыскание средств антидотной терапии при интоксикации этими соединениями. Н.В. Саватеевым были сформулированы требования к антидотам само- и взаимопомощи. За разработку и создание высокоэффективных антидотов фосфорорганических отравляющих веществ в 1967 г. удостоен Государственной премии СССР.

Николай Васильевич Саватеев одним из первых приступил к планомерному исследованию медико-биологических последствий химических аварий (катастроф) и изучению проблем экологической токсикологии.

С момента организации Ленинградского (Санкт-Петербургского) научного общества токсикологов Николай Васильевич был председателем правления, входил в состав правления Всесоюзного (Всероссийского) общества токсикологов. На протяжении многих лет состоял членом диссертационных советов в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и в Институте токсикологии Министерства здравоохранения СССР, членом экспертного совета Высшей аттестационной комиссии, соредактором раздела в Большой медицинской энциклопедии.

За выдающиеся заслуги в научно-исследовательской деятельности, в воспитании и подготовке высококвалифицированных научно-педагогических кадров и крупные достижения в области токсикологии в 2001 г. Н.В. Саватееву присвоено почетное звание «Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации». В том же году он был избран Почетным доктором Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Высочайший профессионализм, верность долгу и медицинской науке были присущи Николаю Васильевичу Саватееву как ученому и педагогу. Интеллигентность, доброжелательность и юмор Николая Васильевича создавали неповторимую атмосферу в аудитории, на кафедре, на заседаниях и конференциях, где он председательствовал. Талантливый педагог и любящий отец Николай Васильевич передал интерес к токсикологии своей дочери Татьяне Николаевне Саватеевой – профессору, доктору медицинских наук, которая в течение многих лет заведовала лабораторией лекарственной токсикологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии» ФМБА России.

Н.В. Саватеев – автор и соавтор более 200 научных работ, в т.ч. нескольких монографий, руководств и указаний, редактор 2 учебников и целого ряда учебных пособий. Под его руководством подготовлены и защищены 10 докторских и 20 кандидатских диссертаций. По праву можно гордиться созданной Н.В. Саватеевым научной школой: многие из его учеников стали ведущими специалистами в области токсикологии и медицинской защиты, руководителями кафедр, лабораторий, военно-медицинских учреждений Министерства обороны РФ и других министерств и ведомств, которые известны не только в нашей стране, но и в мире.

Умер Н.В. Саватеев 3 октября 2007 года. Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

