

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Toxicological Review



Научно-практический журнал
Издается с июля 1993 года, выходит 1 раз в 2 месяца

№5 (152), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Х.Х. Хамидулина СЛОВО ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА.....	2
В.А. Клевно, Ю.Н. Остапенко, А.В. Максимов КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА У ДЕТЕЙ.....	3
Л.Б. Завалий, А.Ю. Симонова, М.М. Поцхверия, Ю.Н. Остапенко, М.Г. Гаджиева, С.С. Петриков ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ	9
П.В. Макаров ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ.....	16
Б.А. Кацнельсон, Ю.Л. Проценко, С.В. Клинова, О.Н. Лукин, А.А. Балакин, Л.В. Никитина, Л.Б. Кацнельсон, О.П. Герцен, И.А. Минигалиева, Л.И. Привалова, В.Б. Гурвич, М.П. Сутункова ВЛИЯНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА КРЫСЫ	22
О.В. Варламова, А.В. Бабкин, И.С. Бердинских, А.К. Назаров, А.С. Садовникова, А.С. Никифоров ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СУБЪЕДИНИЦ ГАМКА-РЕЦЕПТОРА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КЛОФЛУБИЦИНА.....	33
Т.О. Абдулмуталимова, Г.В. Садчикова ПРОБЛЕМА ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ МЫШЬЯКА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ В УСЛОВИЯХ ГАРМОНИЗАЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ	38
Т.А. Лукичева, А.В. Коробейникова, А.С. Филин ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ.....	43
□ Съезды, конференции, совещания	47
□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ О.В. Бударина, Л.А. Федотова, З.В. Шипулина, Т.Д. Потапченко ТОКСИЧНОСТЬ 4.6.6-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТ-3- ЕН (α -ПИНЕН) И 6,6-ДИМЕТИЛ-2-МЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1] ГЕПТАН (β -ПИНЕН).....	49
□ Нас спрашивают.....	53
БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО РЕГИСТРА ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ	54
□ Конкурс.....	58

Kh.Kh. Khamidulina FROM THE EDITOR-IN-CHIEF.....	2
V.A. Klevno, Yu.N. Ostapenko, A.V. Maksimov CLINICAL TOXICOLOGY AND FORENSIC ASPECTS OF THE EVALUATION OF THE TOXIC EFFECT OF ETHANOL IN CHILDREN	3
L.B. Zavaliy, A.Yu. Simonova, M.M. Potskhveriya, Yu.N. Ostapenko, M.G. Gadzhieva, S.S. Petrikov DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POISONING WITH THALLIUM	9
P.V. Makarov ASSESSMENT OF TOXIC ACTION OF VARIOUS TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION	16
B.A. Katsnelson, Yu.L. Protsenko, S.V. Klinova, O.N. Lookin, A.A. Balakin, L.V. Nikitina, L.B. Katsnelson, O.P. Gerzen, I.A. Minigalieva, L.I. Privalova, V.B. Gurvich, M.P. Sutunkova EFFECTS OF SUBCHRONIC LEAD INTOXICATION ON THE MYOCARDIUM CONTRACTILITY OF RATS	22
O.V. Varlamova, A.V. Babkin, I.S. Berdinskih, A.K. Nazarov, A.S. Sadovnikova, A.S. Nikiforov INVESTIGATION OF THE LEVEL OF GENE EXPRESSION OF SUBUNITS OF GABA RECEPTOR AFTER ADMINISTRATION OF KLOFLUBICIN	33
T.O. Abdulmutalimova, G.V. Sadchikova THE PROBLEM OF HYGIENIC REGULATION OF ARSENIC IN DRINKING WATER IN CONTEXT OF HARMONIZATION WITH INTERNATIONAL REQUIREMENTS	38
T.A. Lukicheva, A.V. Korobeynikova, A.S. Filin APPLICATION OF PERSONAL RESPIRATORY PROTECTION FOR PREVENTING ADVERSE EFFECTS OF DISINFECTANTS	43
□ Congresses, conferences, meetings.....	47
□ News on toxicity and hazard of chemical and biological substances O.V. Budarina, L.A. Fedotova, Z.V. Shipulina, T.D. Potapchenko TOXICITY OF 4.6.6-TRIMETHYLBICYCLO[3.1.1]HEPT-3-ENE (α -PINENE) AND 6,6-DIMETHYL-2-METHYLBICYCLO[3.1.1] HEPTANE (β -PINENE)	49
□ Ask us.....	53
BULLETIN OF THE RUSSIAN REGISTER OF POTENTIALLY HAZARDOUS CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES MUTAGENS HAZARD CLASSIFICATION	54
□ Competition.....	58

Уважаемые коллеги!

С 10 октября 2018 г. по 31 марта 2019 г. приглашаем принять участие в конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов, проводимом журналом «Токсикологический вестник».

Организатором конкурса является учредитель журнала «Токсикологический вестник» – ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора.

КОНКУРС ПРОВОДИТСЯ ПО СЛЕДУЮЩИМ НОМИНАЦИЯМ:

- «*Лучшая работа в области профилактической токсикологии*»;
- «*Лучшая работа в области клинической токсикологии*»;
- «*Лучшая работа в области лекарственной токсикологии*»;
- «*Лучшая работа в области экологической токсикологии*».

На конкурс представляются научные работы молодых ученых и специалистов, выполняющих научные исследования в следующих областях: профилактическая токсикология, клиническая токсикология, лекарственная токсикология, экологическая токсикология.

Категория участников конкурса: молодые врачи-специалисты, а также аспиранты, кандидаты наук, работающие или проходящие обучение в аспирантуре (докторантуре) в возрасте до 35 лет, а также кандидаты и доктора наук в возрасте до 39 лет включительно на момент подачи документов на участие в конкурсе.»

Положение о конкурсе, требования к оформлению работ размещены на сайте журнала www.toxreview.ru и ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора www.rpohv.ru, www.rpohbv.ru.

*Главный редактор журнала
«Токсикологический вестник»
Х.Х. Хамидулина*

УДК 547.262 : 615.099-053

КЛИНИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЭТАНОЛА У ДЕТЕЙ

В.А. Клевно^{1,2}, Ю.Н. Остапенко^{3,4},
А.В. Максимов^{1,2}

¹ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», 111401, г. Москва, Российская Федерация

²Кафедра судебной медицины ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, Российская Федерация

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

⁴ГБУЗ г. Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, г. Москва, Российская Федерация.

В статье приведены анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме токсического действия этилового спирта у детей, статистические данные и результаты судебно-медицинского исследования трупов детей с наличием этанола в крови, судебно-химического и химико-токсикологического исследований биологических жидкостей, отобранных у детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет и исследованных в Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области в период с 2003 по 2017 гг., а также клинико-статистический анализ случаев отравления этанолом у подростков, госпитализированных в отделение токсикологической реанимации ГКБ № 5 г. Москвы в 2012-2015 гг.

Ключевые слова: токсическое действие этанола у детей.

Введение. Острое отравление алкоголем относится к одной из наиболее часто регистрируемой патологии среди острых химических отравлений, как по количеству госпитализированных в стационары, так и в качестве причины смерти, занимая в структуре причин смерти от отравлений первое место [1]. Принято считать, что это патология приоритетна для взрослых людей, преимущественно мужчин. Клиницистами и судебными медиками достаточно давно выработаны клинические и токсиметрические критерии оценки тяжести отравления алкоголем и концентрационные пороги содержания алкоголя в крови, моче – пороговый, токсический, смертельный [2]. Эти данные широко используются как для прижизненной диагностики отравления алкоголем, так и для установления причин смерти на этапе судебно-медицинской экспертизы. При этом достаточно давно замечено, что эти критерии весьма вариabельны, и довольно часто пациенты, у которых концентрация алкоголя в крови значительно превышает смертельный уровень, находятся в сознании без заметных нарушений со стороны витальных функций [3].

Отравление алкоголем у детей встречается зна-

чительно реже, однако, случаи употребления алкогольных напитков детьми и подростками отнюдь не являются редкими [4-8]. Дети младшего возраста часто принимают алкогольсодержащие напитки, оставленные в доступных местах, в силу свойственной этому возрасту любознательности. Принято считать, что детский организм гораздо менее устойчив к токсическому действию алкоголя, и те концентрации, которые у взрослого вызывают лишь состояние опьянения, могут оказаться фатальными для ребенка, поскольку в отличие от взрослого человека у ребенка отсутствует толерантность к алкоголю. При оценке токсического действия алкоголя на ребенка следует обязательно учитывать его возраст. Следует заметить, что в силу последнего обстоятельства токсиметрия при отравлении алкоголем у детей не столь разработана, как для взрослого человека. Именно поэтому тема токсического действия этилового спирта у детей обусловила актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – провести клинико-токсикологическую и судебно-медицинскую оценку токсического действия этанола у детей в зависимости от возраста, концентрации алкоголя в крови с учетом

Клевно Владимир Александрович (Klevno Vladimir Aleksandrovich), доктор медицинских наук, начальник ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», профессор, зав. кафедрой судебной медицины ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, vladimir.klevno@yandex.ru

Остапенко Юрий Николаевич (Ostapenko Jurij Nikolaevich), кандидат медицинских наук, доцент, руководитель отдела развития федерального банка данных по острой химической патологии ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», ведущий научный сотрудник ГБУЗ города Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», rtias@mail.ru

Максимов Александр Викторович (Maksimov Aleksandr Viktorovich), сотрудник ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», кафедры судебной медицины ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, maksimov@sudmedmo.ru.

клинических проявлений и степени алкогольного опьянения, основываясь на анализе литературных данных и собственных наблюдений.

Материалы и методы исследования.

Материалом исследования послужили литературные источники, посвящённые клиническим проявлениям отравления этанолом у детей, сведения из отраслевой статистической отчетности Бюро судебно-медицинской экспертизы Московской области за 2003-2017 гг, были использованы данные клинко-статистического анализа случаев отравления этанолом подростков, госпитализированных в отделение токсикологической реанимации ГКБ им. Братьев Бахрушиных г. Москвы за 2012-2015 гг.

Во всех случаях принимали во внимание: пол, обстоятельства употребления алкоголя, клиническую картину алкогольного опьянения, категорию, род и причину смерти ребенка.

Результаты и обсуждение.

Анализ клинических проявлений острых отравлений этанолом у детей по данным литературы

В клинической и судебно-медицинской практике для определения концентрации этилового спирта в крови и установления степени алкогольного опьянения используются различные методики, в том числе метод газовой жидкостной хроматографии (ГЖХ).

Данные многочисленных клинко-токсикометрических исследований на основе метода ГЖХ свидетельствуют: при концентрации этанола в крови 0,9-1,9 г/л наступает опьянение *средней тяжести*, а *тяжелое отравление* – при концентрации 1,64-5,4 г/л.

Широкий диапазон концентраций указывает на индивидуальную толерантность (пороговую чувствительность) к алкоголю у детей и возможность нетяжелых отравлений при достаточно высоком содержании этанола в крови. Описаны случаи не смертельных исходов отравления этанолом у детей при его концентрации более 5 г/л [9].

Вместе с тем, как показывают клиническая и судебно-медицинская экспертная практика, от-

равление может наступать при приеме относительно небольших доз алкоголя и малых концентрациях этанола в крови.

Многочисленные исследования и авторы этих публикаций отмечают, что степень выраженности клинических проявлений алкогольного опьянения не всегда напрямую коррелирует с количественным содержанием этилового спирта в крови [10,11,12].

Сопоставление клинических проявлений алкогольного опьянения с количественным содержанием этанола в крови у 256 детей в возрасте от 0 до 17 лет приведено в таблице 1.

Анализ табличных сведений показал следующее. Содержание этилового спирта в крови в диапазоне 0,18 – 1,4‰ (по судебно-медицинским критериям – *легкая степень опьянения*), по клиническим данным соответствовало состоянию *алкогольного опьянения лёгкой степени* только у 20 (7,8%), а *алкогольному опьянению средней степени* у 52 (20,3%) детей из 256. При наличии этой же концентрации этанола в крови, соответствующей по судебно-медицинским критериям *лёгкой степени опьянения*, у 15 (5,9%) детей отмечена *тяжёлая степень алкогольного опьянения*.

Содержание этанола в крови в концентрации 1,4 – 2,35‰ (по судебно-медицинским критериям – *опьянение средней степени*), по клиническим данным соответствовало состоянию *алкогольного опьянения средней и тяжелой степени* у 62 (24,2%) и 53 (20,7%) детей соответственно. Однако, при такой же концентрации этанола в крови, что соответствует по судебно-медицинским критериям *опьянению средней степени* у 6 (2,3%) детей имели место случаи *лёгкой степени алкогольного опьянения*.

Когда содержание этанола в крови составляло свыше 2,35‰, что по судебно-медицинским критериям соответствует *тяжелой степени алкогольного опьянения*, клинические проявления *алкогольного опьянения тяжелой степени* отмечены только у 11 (4,3%) детей из 256. Вместе с тем, в этой группе наблюдений, были зафиксиро-

Таблица 1

Сопоставление клинических проявлений алкогольного опьянения с количественным содержанием этанола в крови у детей в возрасте от 0 до 17 лет (n=256, абс.)

Клинические проявления алкогольного опьянения	Количественное содержание этанола в крови		
	0,2 -1,5 мг/г (0,18-1,4‰)	1,51-2,50 мг/л (1,4-2,35‰)	>2,5 мг/г (>2,35‰)
Легкие	20 (7,8%)	6 (2,3%)	1 (0,4%)
Средние	52 (20,3%)	62 (24,2%)	3 (1,2%)
Тяжелые	15 (5,9%)	53 (20,7%)	11 (4,3%)
Не оценивались	7 (2,7%)	25 (9,8%)	1 (0,4%)

рованы клинические проявления *алкогольного опьянения лёгкой степени* у 1 (0,4%) и *средней степени* у 3 (1,2%) детей.

Таким образом, приведённый выше анализ показывает, что не всегда высокие цифры концентрации этилового спирта, обнаруживаемого в крови у детей, соответствуют клиническим проявлениям и тяжести алкогольного опьянения, устанавливаемому при медицинском освидетельствовании на состояние опьянения. При наличии малых концентраций этилового спирта в крови до 0,5‰, соответствующей *лёгкой степени опьянения*, клинические проявления соответствовали *тяжёлой степени алкогольного опьянения* и наоборот, при наличии в крови этилового спирта свыше 2,35‰, что соответствует по судебно-медицинским критериям *тяжёлой степени алкогольного опьянения*, наблюдали клиническую картину *лёгкой и средней степени опьянения*.

Анализ случаев смертельных исходов детей в возрасте от 0 до 17 лет

При анализе данных статистического учета результатов судебно-химических исследований крови и мочи, изъятой из трупов детей в возрасте от 0 до 17 лет, наряду с наркотическими средствами, психотропными веществами и их прекурсорами, нередко обнаруживали этиловый спирт.

По данным статистического учета ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» в 2016 году всего было проведено 356 судебно-медицинских исследований трупов детей в возрасте от 0 до 17 лет с различными причинами смерти¹. Из 356 случаев в 57 (16,1%) в крови детей был обнаружен этиловый спирт в концентрации от 0,3 до 5,3‰. При этом, частота встречаемости положительного результата судебно-химического исследования трупной крови на наличие этилового спирта в анализируемой группе составила 1:6, т.е. *алкоголь был обнаружен в каждом шестом случае*. Из 57 детей, в биологических жидкостях которых был установлен этанол, преобладали лица мужского пола (73,7%) в возрасте от 14 до 17 лет.

Этиловый спирт в крови у детей наиболее часто встречается в возрастной группе 14-17 лет (61,4%). Концентрация этанола в этой группе составляла от 0,32 до 5,3‰. Доля детей дошкольного возраста (0-6 лет) составила 26,3% – *более 1/4 всех наблюдений*. Причем, дети раннего возраста (0-3 лет), в наших наблюдениях, составили почти *одну четверть* (21%). Необходимо отметить, что у детей дошкольного возраста этиловый спирт в крови был обнаружен в диапазоне от 0,3 до 5,3‰.

При производстве судебно-медицинской экспертизы 57 трупов детей с обнаруженным этиловым спиртом в крови, в 19,3% случаев была установ-

лена ненасильственная смерть (смерть от заболеваний), а в 80,7% - насильственная, т.е. смерть от внешних причин.

Наибольшее число смертей (5 детей из 11) было связано с заболеваниями верхних дыхательных путей и лёгких: 2 ребёнка умерли от острой респираторной инфекции (ОРВИ), 3 – от пневмонии, 2 - от заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Смертельные исходы от новообразования, эпилепсии, кардиомиопатии (КМП), внезапной сердечной смерти представлены по одному случаю.

В случаях ненасильственной смерти от заболеваний, установленная концентрация этилового спирта в крови находилась в диапазоне от 0,1 до 1,8‰. Концентрации этанола в крови менее 0,3‰, что обычно у живых лиц соответствует *отсутствию влияния алкоголя на организм*, в наших наблюдениях встретилась в 3-х случаях из 11, что составляет – 27,3%. В 6 случаях из 11 (54,5%) концентрация этилового спирта в крови соответствовала *незначительному влиянию алкоголя на организм* (от 0,3 до 0,5‰). В оставшихся 2 случаях (по 9,1% каждый) концентрация этанола соответствовала *лёгкому опьянению* (от 0,5 до 1,5‰) и *опьянению средней степени* (от 1,5 до 2,5‰).

Таким образом, обнаруженные концентрации этилового спирта в крови у детей, умерших ненасильственной смертью, свидетельствовали об употреблении ими алкоголя при жизни и возможном нахождении их в состоянии алкогольного опьянения: от *незначительного влияния до алкогольного опьянения средней степени*.

Как уже было сказано выше, из 57 исследованных трупов детей в возрасте от 0 до 17 лет с наличием алкоголя в крови, преобладали случаи насильственной смерти 46 (80,7%). В структуре насильственной смерти несчастные случаи составляли – 35 (76,1%), самоубийства – 8 (17,4%), убийства – 3 (6,5%).

Абсолютное большинство наблюдений насильственной смерти пришлось на случаи падения с большой высоты и утопления в воде (по 7/15,2% человек), а также отравления угарным газом (6/13,0%). Значительным количеством представлены случаи смерти от поражения техническим электричеством и рельсовой травмы (по 5/10,9% человек), смертельными исходами от травм, полученными при ДТП (4/8,7%).

Установленная концентрация этилового спирта в крови детей, погибших от различных видов насильственной смерти, находилась в диапазоне от 0,1 до 5,3‰, что свидетельствовало об употреблении ими алкоголя при жизни и нахождении

¹ Приказ Минздрава России от 14.07.2003 N 308 (ред. от 18.12.2015) «О медицинском освидетельствовании на состояние опьянения» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.07.2003 N 4913) (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.06.2016).

в различной степени алкогольного опьянения. Обнаруженные концентрации этанола в трупной крови могли соответствовать клиническим проявлениям алкогольного опьянения от лёгкой до тяжелой степени.

Судя по обстоятельствам дела и причинам смерти, с учётом больших концентраций этанола в крови и нахождении их в алкогольном опьянении от лёгкой до тяжелой степени, погибшие дети при жизни совершали активные действия, например, падали с большой высоты, тонули в водоёмах, катались на крышах электропоездов, гибли под колёсами транспортных средств и т.д. И только в одном случае смерть подростка 17 лет наступила от отравления этиловым спиртом, что подтверждалось высокой концентрацией этилового спирта в крови - 5,3‰.

Анализ результатов химико-токсикологического исследования проб биологических жидкостей, отобранных у детей в возрасте от 0 до 17 лет

По данным статистического учета ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» в 2016 году по направлениям медицинских организаций Московской области было проведено 958 исследований биологических жидкостей детей в возрасте от 0 до 17 лет. Из 958 случаев в 228 (23,8%) в крови живых детей был определен этиловый спирт в различных концентрациях от 0,3‰ до 5,3‰. При этом, частота встречаемости положительного результата химико-токсикологического исследования на наличие этилового спирта в крови у живых детей составила 1:4, т.е. из общего числа исследованных проб *этиловый спирт был обнаружен в каждом четвертом случае.*

Распределение случаев обнаружения этилового спирта в крови и моче у детей в возрасте от 0 до 17 лет по данным ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» в 2016 г. представлено в таблице 2.

Подавляющее большинство случаев положительных химико-токсикологических результатов на наличие этилового спирта в крови пришлось на группу детей и подростков в возрасте от 11 до 17 лет. Диапазон концентраций этилового спирта в крови детей этого возраста составил от 0,3‰ до 5,3‰, что почти полностью совпадает с аналогичными показателями при исследовании крови

от умерших детей. В клиническом отношении такие концентрации этанола в крови могли соответствовать различной степени алкогольного опьянения: *от лёгкой до тяжелой.* Обращало на себя внимание, что в группе детей младшего школьного возраста встречались высокие значения этилового спирта в крови (до 3,0 ‰), способные вызвать состояние *алкогольного опьянения тяжелой степени.*

Поводом для направления биологических жидкостей от детей в возрасте от 0 до 17 лет на химико-токсикологическое исследование служили различные обстоятельства, указывающие на возможное употребление ими алкоголя. Наиболее часто были отражены следующие обстоятельства: «подозрение в употреблении наркотических веществ» (317 детей), «отравление» (162), «ДТП» (86), «кома, потеря сознания» (86). В результате исследований установлены положительные результаты на содержание этилового спирта в крови с диапазоном концентраций от 0,3‰ до 5,3‰. Чаще всего (в 50% случаев) этиловый спирт обнаруживали у детей, чья кровь была направлена в связи с обстоятельствами госпитализации в стационар «кома, потеря сознания». При этом концентрации алкоголя в крови таких детей были различными: от незначительных (0,7‰), до высоких (4,0‰).

Проведенный клинико-статистический анализ случаев отравления этанолом подростков, госпитализированных в отделение токсикологической реанимации ГКБ им. Братьев Бахрушиных г. Москвы в 2012-2015 гг. выявил следующее [13]: общее количество госпитализированных с токсическим действием этанола пациентов составило 5261, из них мужчин 4420, женщин 841 (16%), в том числе 481 в возрасте от 13 до 18 лет. В 2012 г. поступило 63 подростка, 2013 г. – 88 (на 140% больше), 2014 г. – 129 (увеличение на 204,8%), 2015 г. – 206 подростков (увеличение – на 327%). Количество юношей в среднем составило 59,9%, девушек 40,1%. За исследуемый период отмечен рост количества поступивших в отдельных возрастных группах: 13-15 лет с 28 до 82 человек, 16 лет – с 15 до 62, 17 лет – с 20 до 62. Уровень сознания по шкале комы Глазго составлял от 11 до 14 бал-

Таблица 2

Распределение случаев обнаружения этилового спирта в крови и моче у детей в возрасте от 0 до 17 лет по данным ГБУЗ МО «Бюро СМЭ» в 2016 году (n=228)

Возраст, лет	n, абс (%)	Результат определения этанола (в ‰)	
		в крови	в моче
0-3	Нет сведений	Нет сведений	Нет сведений
4-6	1 (0,4%)	0,22	Нет сведений
7-10	6 (2,6%)	0,87 – 3,0	1,0 – 3,0
11-17	221 (96,9%)	0,3 – 5,3	0,2 – 4,6

Таблица 3

**Распределение количества случаев токсического действия этанола у детей
в возрасте 0-14 лет за период 2003-2017 гг. (n = 159)**

Периоды детского возраста	п, абс.	Диапазон концентрации этилового спирта в крови (в ‰)
Ранний детский период (1-3 года)	0	0
Дошкольный период (3-6 лет)	1	1,5
Младший школьный (6-9 лет)	9	2,0 - 2,8
Средний школьный (10-14 лет)	149	1,5 - 5,3

лов. Колебания в крови этанола составляли от 0,32‰ до 5,0‰ и в моче от 0‰ до 8,2‰. Отмечается нарастание количества поступивших в стационар подростков 13-15 лет и средняя концентрация этанола у них в крови: в 2013 г. она составила $1,487 \pm 0,126$ ‰ у 42 человек, 2014 г. – $1,561 \pm 0,142$ ‰ у 47 человек и 2015 г. – $1,892 \pm 0,201$ ‰ у 82 человек. Аналогичная тенденция отмечена и в общей когорте исследуемой возрастной группы: в 2013 г. – $1,676 \pm 0,131$ ‰ у 88 человек; 2014 г. – $1,773 \pm 0,152$ ‰ у 124, 2015 г. – $1,917 \pm 0,161$ ‰ у 206. Максимальные верхние границы концентрации этанола в крови подростков составили в 2013 г. 3,6‰, 2014 г. – 4,7‰, 2015 г. – 5,0‰. Получены также данные о средних возрастных концентрациях этанола в крови, соответствующих отравлению средней тяжести, так: у 199 подростков в возрасте до 15 лет концентрация была $1,761 \pm 0,163$ ‰, у 147 человек 16-летнего возраста концентрация этанола возрастала до $1,870 \pm 0,172$ ‰, у 135 пациентов 17 лет – $1,947 \pm 0,185$ ‰. Возрастно-половое распределение в группах пациентов показало тенденцию к снижению количества подростков мужского пола с отравлением по мере увеличения возраста. Так, в 2015 г. число юношей, поступивших с отравлением этанолом в возрасте 15 лет, составило 58,8%, 16 лет – 54,8%, 17 лет – 52,2%, в то же время относительное число девушек с алкогольным отравлением имеет обратную тенденцию, составляя 41,2% – 45,2% – 47,8% соответственно. Таким образом, после 2012 г. наблюдается тенденция увеличения количества подростков с алкогольным отравлением.

В рамках настоящего исследования провели анализ случаев токсического действия этанола у детей в возрасте от 0 до 14 лет, в крови которых был установлен этиловый спирт в концентрации свыше 1,5‰ за период времени с 2003 по 2017 гг. (табл. 3).

Из массива в 159 наблюдений, доля случаев с концентрацией этилового спирта в крови более 1,5‰ составила 69,7%, что согласно судебно-медицинским критериям могло вызвать состояние *алкогольного опьянения средней степени*.

Этиловый спирт в концентрации более 1,5 ‰ наиболее часто встречался в группе среднего школьного возраста (10-14 лет) - 149 (93,7%) детей с максимальной концентрацией этанола в крови 5,3‰. В группах детей дошкольного (3-6 лет) и младшего школьного (6-9 лет) возрастов установлено 10 (6,3%) случаев обнаружения этилового спирта в крови с максимальной концентрацией 2,8‰. Детей раннего возрастного периода (1-3 года) с концентрацией этанола в крови более 1,5‰ в наших наблюдениях, не встретилось.

Наибольший интерес представляли случаи с установленным этиловым спиртом в крови у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Из 10 доказанных химико-токсикологическими исследованиями случаев обнаружения этилового спирта в крови у детей в возрасте от 3 до 8 лет, преимущественно, в 70% случаев, были дети 8 лет (7 из 10). Во всех случаях судебно-токсикологическое исследование биообъектов проводилось по направлениям медицинских организаций Московской области. Поводом для проведения исследований послужили клинические случаи токсического действия этанола. При химико-токсикологическом исследовании присланных образцов крови, концентрация этилового спирта была установлена в диапазоне от 1,4 до 2,8 ‰, что соответствовало *алкогольному опьянению средней и тяжелой*.

Выводы.

1. Данные литературы и результаты собственных наблюдений убедительно свидетельствуют, что дети в возрасте от 0 до 17 лет включительно нередко употребляют алкоголь, как в форме многочисленных напитков, так и в виде средств специального и бытового назначения, содержащих этиловый спирт.

2. Степень выраженности клинических проявлений алкогольного опьянения не всегда напрямую коррелирует с содержанием этилового спирта в крови. Высокие цифры концентрации этилового спирта, обнаруживаемого в крови у детей (более 1,5‰), могут не соответствовать клиническим проявлениям *сильной степени алкогольного опьянения*, устанавливаемой при медицинском освидетельствовании на состояние

опьянения лиц, подозреваемых в употреблении алкоголя.

3. В 2016 году при судебно-медицинском исследовании трупов детей в возрасте от 0 до 17 лет с различными причинами смерти в 16,1% случаев в крови был обнаружен этиловый спирт. За этот же период при химико-токсикологических исследованиях биологических жидкостей от детей того же возраста этанол был определен в 23,8% случаев.

4. Обнаруженные концентрации этанола в трупной крови и в крови у живых детей находились в диапазоне от 0,3‰ до 5,3‰, что могло соответствовать клиническим проявлениям алкогольного опьянения от лёгкой до тяжелой степени.

5. За период 2012-2015 гг. отмечается тенденция

роста поступления лиц в возрасте от 13 до 17 лет с алкогольным отравлением. Степень отравления увеличивается как с возрастом поступивших, так и с каждым последующим годом исследования.

6. Анализ имеющихся в нашем распоряжении данных позволяет сделать вывод о том, что дети, в крови которых содержание алкоголя формально соответствовало критерию тяжелого алкогольного опьянения или отравления алкоголем, могут совершать активные действия, например, подниматься на верхние этажи домов, прыгать с большой высоты, купаться в водоёмах, кататься на крышах электропоездов, попадать в ДТП и под колёса рельсового транспорта и т.д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Токсическое действие алкоголя / Федеральные клинические рекомендации Межрегиональной благотворительной общественной организации «Ассоциация клинических токсикологов» // Под ред. Ю.Н. Остапенко – Москва, 2013. – 50 с.
2. Нужный В.П. Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя: Руководство по наркологии / Под ред. Н.Н. Иванца. М.: Медпрактика, 2011. 1: 74-78.
3. Лужников Е.А., Суходолова Г.Н. Острые отравления у взрослых и детей. ООО Эксмо, 2009. – 560 с.
4. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National

1. Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Dart RC Clin Toxicol (Phila). 2011; Dec; 49(10):910-1010. doi: 10.3109/15563650.2015.1102927.
2. Vogel C, Caraccio T, Mofenson H, Hart S. Alcohol intoxication in young children. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33:pmid: 7837310.
3. Miller M, Borys D, Morgan D. Alcohol-based hand sanitizers and unintended pediatric exposures: a retrospective review. Clin Pediatr 2009; 48:4doi: 10.1177/0009922808330781.
4. Engel JS, Spiller HA. Acute ethanol poisoning in a 4-year-old as a result of ethanol-based hand-sanitizer ingestion. Pediatr Emerg

1. Care 2010; 26:508-5doi: 10.1097/PEC.0b013e3181e5bfc9.
2. Valeur KS, Hertel SA, Lundström KE, Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children - protocol for the SEEN project. Dan Med J 2017; Feb; 64(2). pmid: 28157063.
3. Pichler G, Grubbauer H, Scheer P, et al. Monatsschr Kinderheilkd 1999 147: 947-9
4. Mailis Tönisson, Vallo Tillmann, Anne Kuudeberg, Delia Lepik, Marika Väli. Acute Alcohol Intoxication Characteristics in Children, Alcohol and Alcoholism, 2013, 390-395, doi: 10.1093/alcalc/agt036.
5. Fandler E, Scheer P, Rödl S, et al. Monatsschr Kinderheilkd (2008) 156: 591-6doi:

1. 10.1007/s00112-008-1750-12. Klevno V.A., Maksimov A.V., Kononov P.V., Krupina N.A. Судебно-медицинская оценка токсического действия этанола у детей. Журнал Судебная медицина. 2017; 3:3-4-http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-4-12.
2. Васильев В.Ю., Остапенко Ю.Н., Ливанов А.С., Солдатова В.Ю. Алкогольное отравление в подростковом возрасте. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Проблемы наркологической токсикологии: от токсикологической реанимации до наркологической реабилитации». С-Пб. ООО «АльтаАстра»; 2016;

REFERENCES:

1. Toxic effect of alcohol / Federal clinical recommendations of Interregional charitable public organization «Association of clinical toxicologists» ed. Ostapenko Yu.N. -Moscow, 2013 p.(in Russian).
2. Nuzhnyi V.P. Mechanisms and clinical manifestations of the toxic effect of alcohol: guide to addiction / ed. Ivanov N.N. M.: Medical Practice, 2011. 1: 74-94 (in Russian).
3. Luzhnikov E.A., Sukhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children. Eksmo Ltd., 2009 p. (in Russian).
4. 2010 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 28th Annual Report. Bronstein A.C., Spyker D.A., Cantilena L.R. Jr, Green J.L., Rumack B.H., Dart R.C. Clin Toxicol (Phila). 2011; Dec; 49(10):910-1010.

1. 10.3109/15563650.2015.1102927.
2. HYPERLINK «http://www.uptodate.com.ololo.sci-hub.io/contents/ethanol-intoxication-in-children-epidemiology-estimation-of-toxicity-and-toxic-effects/abstract/2» Vogel C., Caraccio T., Mofenson H., Hart S. Alcohol intoxication in young children. J Toxicol Clin Toxicol 1995; 33:pmid: 7837310.
3. HYPERLINK «http://www.uptodate.com.ololo.sci-hub.io/contents/ethanol-intoxication-in-children-epidemiology-estimation-of-toxicity-and-toxic-effects/abstract/3» Miller M., Borys D., Morgan D. Alcohol-based hand sanitizers and unintended pediatric exposures: a retrospective review. Clin Pediatr 2009; 48:4doi: 10.1177/0009922808330781.
4. HYPERLINK «http://www.uptodate.com.ololo.sci-hub.io/contents/ethanol-intoxication-in-

1. children-epidemiology-estimation-of-toxicity-and-toxic-effects/abstract/4» Engel J.S., Spiller H.A. Acute ethanol poisoning in a 4-year-old as a result of ethanol-based hand-sanitizer ingestion. Pediatr Emerg Care 2010; 26:508-5doi: 10.1097/PEC.0b013e3181e5bfc9.
2. HYPERLINK «http://www.uptodate.com.ololo.sci-hub.io/contents/ethanol-intoxication-in-children-epidemiology-estimation-of-toxicity-and-toxic-effects/abstract/5» Valeur K.S., Hertel S.A., Lundström K.E., Holst H. Safe excipient exposure in neonates and small children - protocol for the SEEN project. Dan Med J 2017; Feb; 64(2). pmid: 28157063.
3. Pichler G., Grubbauer H., Scheer P, et al. Monatsschr Kinderheilkd 1999 147: 947-9
4. Tönisson M., Tillmann V., Kuudeberg A., Lepik D., Väli M. Acute Alcohol Intoxication

1. Characteristics in Children, Alcohol and Alcoholism, 2013, 390-395, doi: 10.1093/alcalc/agt036.
2. Fandler E., Scheer P., Rödl S, et al. Monatsschr Kinderheilkd (2008) 156: 591-6doi: 10.1007/s00112-008-1750-12.
3. Klevno V.A., Maksimov A.V., Kononov P.V., Krupina N.A. Forensic medical evaluation of the toxic action of ethanol in children. Journal of Forensic medicine. 2017; 3:3: 4 http://dx.doi.org/10.19048/2411-8729-2017-3-3-4-12.
4. Vasilev V.Yu., Ostapenko Yu.N., Livanov A.S., Soldatova V.Yu. Alcohol poisoning in adolescence. In the book.: Materials of the All-Russian scientific and practical conference «Problems of drug toxicology: from toxicological resuscitation to drug rehabilitation». S-Petersburg. Alta Astra Ltd., 2016; (in Russian).

V.A. Klevno^{1,2}, Yu.N. Ostapenko^{3,4}, A.V. Maksimov^{1,2}

CLINICAL TOXICOLOGY AND FORENSIC ASPECTS OF THE EVALUATION OF THE TOXIC EFFECT OF ETHANOL IN CHILDREN

¹Bureau of Forensic Medical Expertise of the Moscow Region, 111401, Moscow, Russian Federation

²M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, 129110, Moscow, Russian Federation

³Research and Applied Toxicology Center of the Federal Medical and Biological Agency, 129090, Moscow, Russian Federation

⁴N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

The article presents the analysis of domestic and foreign literature on toxic effects of ethanol in children, statistics and the results of forensic investigations of children with the presence of ethanol in blood, forensic chemical and chemical toxicological studies of biological fluids taken from children and adolescents aged from 0 to 17 years and examined in the Bureau of Forensic Medical Expertise of the Moscow Region in 2003 – 2017, as well as clinical and statistical analysis of cases of ethanol poisoning in adolescents hospitalized in the toxicological department of intensive care of Moscow City Clinical Hospital № 5 in 2012 – 2015.

Keywords: toxic effect of ethanol in children.

Материал поступил в редакцию 26.06.2018 г.

УДК 546.683 : 615.916

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОТРАВЛЕНИЯ ТАЛЛИЕМ

Л.Б. Завалий¹, А.Ю. Симонова^{1,2}, М.М. Поцхверия^{1,2},
Ю.Н. Остапенко^{1,2}, М.Г. Гаджиева¹, С.С. Петриков^{1,3}

¹ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», 129090, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», 129090, г. Москва, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Регулярно в средствах массовой информации появляются сообщения о случаях отравления таллием. В представленной работе собран и обобщен мировой опыт диагностики и лечения пострадавших с отравлением таллием, проведен поиск клинических рекомендаций по диагностике, лечению и реабилитации пациентов. Подробно описаны токсикокинетика и токсикодинамика, а также патофизиологические механизмы воздействия таллия на организм. Определены токсические и летальные концентрации яда в биологических средах, а также его тропность к различным тканям, системам организма. Подробно описана клиническая картина в зависимости от сроков отравления и дозы яда. Определены трудности дифференциального диагноза. Представлены наиболее интересные случаи криминальных и бытовых отравлений с различными сроками установления диагноза, дозами отравления и исходами.

Ключевые слова: таллий; острое отравление; отравление таллием; алопеция; боль в мышцах.

Введение. В медицинской литературе, а также средствах массовой информации регулярно описываются случаи бытовых, производственных и криминальных отравлений таллием. Последнее массовое отравление таллием зарегистрировано на территории Российской Федерации в 2017 году (г. Таганрог). В настоящее время пока неизвестны причина отравления и путь поступления яда в организм. Резонансный случай оставил много вопросов, в том числе среди врачей разных специальностей.

Каждый случай отравления таллием представляется достаточно сложным с точки зрения своевременной диагностики и лечения. Характерные симптомы при интоксикации данным соединением проявляются поздно, и, как правило, момент попадания токсиканта в организм чело-

века часто остается незамеченным, в результате чего ранняя диагностика затруднена, лечение начинается поздно, а последствия воздействия таллия на организм могут быть необратимы [1]. Несмотря на то, что отравлению таллием посвящено множество публикаций, некоторые аспекты клинической симптоматики остаются не систематизированными.

Целью настоящего обзора литературы явилось изучение мирового опыта диагностики и лечения пострадавших от отравления таллием.

Материал и методы исследования. Проведен анализ базы данных Кокрановской библиотеки, Embase, PubMed, Medline, Medscape.

Таллий является элементом III группы шестого периода периодической системы Менделеева, относящийся к группе тяжелых металлов

Завалий Леся Богдановна (Zavaliy Lesya Bogdanovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», l.zav@bk.ru

Симонова Анастасия Юрьевна (Simonova Anastasiya YU'revna), кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», simonovatoxy@mail.ru

Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mihail Mihaylovich), кандидат медицинских наук, заведующий отделением острых отравлений ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; врач – токсиколог ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», potskhveriya@mail.ru

Остапенко Юрий Николаевич (Ostapenko YUryi Nikolaevich), кандидат медицинских наук, врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; руководитель отдела развития федерального банка по острой химической патологии ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», rtias@mail.ru

Гаджиева Марина Гасайниевна (Gadzhieva Marina Gasaynievna), клинический ординатор по направлению неврология ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», marinag3009@gmail.com

Петриков Сергей Сергеевич (Petrikov Sergey Sergeevich), доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ГБУЗ г. Москвы «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»; заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной медицины ФГБОУ ВО «Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, PetrikovSS@sklif.mos.ru

с атомным номером 81. Это бесцветное, водорастворимое, безвкусное химическое вещество, класс опасности 1. Таллий используется в электротехнической (изготовление селеновых выпрямителей, градуировка спектральных приборов, производство безэлектродных разрядных ламп), атомной (как активатор люминесцентных щелочно-галогенидных кристаллов, в сцинтилляционных счетчиках) промышленности, в приборостроении (источник бета-излучения), производстве оптических элементов, ювелирных изделий, а также новых полупроводниковых материалов с меняющимися свойствами по проводимости и др. До середины XX века таллий применялся в качестве родентицида, входил в состав средств для эпиляции [2, 3, 4].

Особенности отравления таллием зависят от его пути поступления, дозы, индивидуальной восприимчивости организма и сроков начала лечения [5]. Таллий и его соединения могут поступать в организм энтерально, ингаляционно, перкутанно. После приема внутрь его максимальная концентрация в крови обнаруживается уже через 2 часа и распределяется в эритроцитах и плазме [6], далее соединение неравномерно распределяется в органах. Таллий обладает высокой тропностью к почкам, семенникам, печени, селезенке, предстательной железе, головному мозгу, волосам (по убыванию). В последующем металл перераспределяется и его значительное количество обнаруживается в костной ткани и в волосах [7, 8]. Элемент накапливается в тканях с высоким содержанием калия, таких как мышцы, сердце, центральная и периферическая нервная ткань [9]. Впоследствии могут происходить неритмичные выбросы таллия из депо в кровь. Клиренсовые характеристики таллия являются достаточно низкими и колеблются от 0,58 до 87,04 мл/мин, что вполне объясняется большим объемом распределения яда в организме человека (до 10 л/кг массы тела) [10].

Острое отравление таллием протекает в три фазы (стадии). Во время первой фазы (продолжительностью до 4 часов) происходит внутрисосудистое распределение вещества. Во вторую фазу (48 часов) таллий распределяется по органам и нервной системе. Таллий реабсорбируется в почечных канальцах, длительно депонируется в тканях и медленно выводится из организма [11]. В третью фазу происходит элиминация таллия преимущественно через желудочно-кишечную и почечную систему [5] путем экскреции элемента в фекалии (51,4%) и мочу (26,4%) [12], а также с желчью и слюной [11]. Период полувыведения таллия составляет от 3 до 30 дней. Длительная задержка яда в организме создает опасность кумуляции [7, 8, 12]. Таким образом, клиническая картина отравления может проявиться не сра-

зу и протекать скрыто. Выделяют также токсикогенную и соматогенную стадии отравления таллием. Однако, учитывая широкий диапазон присутствия таллия в организме, в клинической практике представляется довольно сложным определение в каждом конкретном случае длительности токсикогенного и соматогенного периода [6]. По этой же причине хроническое отравление таллием протекает без четкой градации на фазы (периоды) и в большей степени зависит от количества и сроков поступления элемента в организм.

Патофизиологические механизмы воздействия таллия на организм включают: нарушение калий-зависимых процессов, связывание рибофлавина, задержку синтеза белка, в особенности присоединение цистеина, рибосомальное торможение, поражение миелиновой оболочки [9]. Ионы таллия способны замещать ионы калия в активированной $\text{Na}^+ \text{K}^+$ АТФ-азе, поскольку их сродство к ферменту больше в 10 раз, в результате нарушается синтез энергии. В малых количествах таллий повышает активность АТФазы, в больших количествах подавляет ее активность. Поскольку таллий является ферментным ядом, он связывается с сульфгидрильными группами ферментов на мембранах митохондрий во внутриклеточных участках. Элемент образует нерастворимый комплекс с рибофлавином, в результате чего нарушается его обмен с формированием рибофлавиновой недостаточности и нарушением энергообеспечения клеток. Таллий индуцирует процессы перекисного окисления липидов, повреждает мембранный аппарат [13, 14]. Повышенная генерация активных форм кислорода и сопутствующее нарушение синтеза энергии в поврежденных митохондриях приводит к блокированию клеточного цикла, что запускает апоптоз клеток. Таллий ингибирует репликацию ДНК, что также приводит к остановке клеточного цикла. Индукция остановки клеточного цикла связана с повышением активности ингибитора CDK (циклинзависимых киназ) p21, увеличением проапоптотических белков (Araf и Bad) и подавлением антиапоптотических белков (Bcl-2 и Bcl-xL). Нарушая тканевое дыхание, таллий вызывает дистрофические изменения прежде всего в аксонах нервных клеток [14, 15].

В настоящее время определение уровня таллия в биосредах организма рекомендовано проводить методами инверсионной вольт-амперометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой в качестве источника ионов (ICP-MS), что предпочтительно, поскольку в первом случае не удастся определять фоновые и пороговые уровни содержания таллия, во втором – это возможно, но для проведения анализа необходимы дорогостоящее оборудование и соответствующая

инфраструктура [16]. Метод ICP-MS основан на использовании индуктивно связанной аргоновой плазмы в качестве источника ионов и масс-спектрометра для их разделения и детектирования. Измерение проводится в режиме реакционной ячейки. В качестве газа-реактанта используется гелий [17]. Для проведения лабораторной диагностики рекомендован один из четырех приборов: атомно-абсорбционный спектрометр с пламенной или электротермической атомизацией, спектрометр индуктивно-связанной плазмы с оптическим детектированием, спектрометр индуктивно-связанной плазмы с масс-спектральным детектированием, ион-сканирующая система [18]. В моче таллий можно обнаружить только с помощью атомно-адсорбционной спектрофотометрии, причем уровень таллия 2 мкг/л считается допустимым, а 20 мкг/л вызывающим симптомы хронического отравления [14]. В крови в качестве наиболее перспективного варианта атомно-абсорбционной спектрометрии обоснован выбор Зеемановской модуляционной поляризационной спектрометрии (ЗМПС) [19].

Доза поступившего в организм таллия, в том числе токсическая и летальная измеряется в мг/кг. Концентрация в крови и моче определяется в мкг/л, мкг/мл, в волосах – мкг/кг, а в окружающей среде – мг/м³. Методика определения таллия в слюне и кале не описана, допустимые концентрации вещества в данных средах не определены.

Таллий относится к чрезвычайно опасным веществам [14]. Токсическая концентрация таллия в сыворотке крови составляет 0,1 – 0,5 мкг/мл, в моче – более 0,2 мкг/мл [6]. Некоторые авторы считают, что концентрация таллия в моче более 0,005 мкг/мл уже является токсической [11].

Случаи отравления таллием сложны для диагностики, поскольку встречаются достаточно редко, в патологический процесс вовлекаются несколько систем, поэтому ранние симптомы неспецифичны, а характерные признаки появляются поздно. Трудности диагностики приводят к задержке соответствующего лечения [20].

Первые симптомы отравления включают лихорадку, желудочно-кишечные расстройства и неврологические симптомы различной степени выраженности до развития бреда, судорог и комы. При отравлении высокими дозами таллия симптомы могут появляться быстро, нарастают постепенно: развиваются желудочно-кишечные расстройства, трофические изменения кожи и высыпания, стоматиты, тахикардия, полиневриты, энцефалопатия, гиперестезии (в основном в области подошвы стоп). На поздних стадиях отравления возможно развитие психотического поведения с галлюцинациями и деменцией [21]. Наиболее характерным симптомом отравления

таллием является алопеция, однако выпадение волос начинается относительно поздно (через 10–20 дней) и сопровождается изменениями кожи, такими как шелушение, гиперкератоз, трещины, коричневая пигментация, также характерно отложение темного пигмента в коже, окружающей волосяную луковицу [7, 8, 21, 22]. Другие авторы сообщают, что волосы могут начать выпадать на 8-12 сутки, в это же время появляется сыпь на коже, лишаеподобный дерматит, ломкость и поперечная исчерченность ногтей [11]. Выпадение волос обычно завершается через 1–2 месяца. Нарушения функции нервной системы сохраняются длительный период [23].

Острые, подострые и хронические отравления имеют сходную клиническую картину, однако выраженность и быстрота развития симптомов различна [8, 24, 25, 26, 27]. Острые отравления таллием в первую очередь проявляются неврологическими, желудочно-кишечными и дерматологическими симптомами. Неврологические расстройства преобладают и имеют тенденцию к прогрессу, даже несмотря на снижение уровня таллия в крови [28]. При подостром и хроническом отравлении на первое место также выступает неврологическая симптоматика в виде болезненных парестезий пальцев рук и стоп, атаксии, паралича черепных нервов (характерна оптическая невротия), тремора, энцефалопатии [8, 24, 25, 26, 27], а также диффузное выпадение волос, и поражение паренхиматозных органов – токсическая гепатопатия, нефропатия, миокардиодистрофия [14].

Кроме клинических признаков на отравление таллием могут указывать лабораторные и инструментальные данные. Лабораторные изменения могут быть в виде нормохромной нормоцитарной анемии, тромбоцитопении, тромбоцитоза, гипонатриемии и гипокалиемии. Также результаты лабораторных исследований могут свидетельствовать о поражении печени и почек – повышение АЛТ, АСТ, ГГТП, ЛДГ и другие изменения [29]. У пациентов могут определяться изменения по данным КТ головного мозга в виде отека головного мозга или повышения внутричерепного давления. У одного пациента зарегистрировано прогрессирующее расширение ликворных пространств головного мозга без его отека [29].

Окончательный клинический диагноз отравления таллием может быть установлен только путем определения повышенного уровня таллия в крови, моче, волосах, фекалиях, слюне [6]. Моча в первые часы после приема солей таллия с пищей или водой приобретает зеленоватый цвет, что может служить одним из ранних диагностических признаков отравления. Повышенное содержание таллия в моче сохраняется достаточно долго, поэтому она является информативным

биоматериалом для диагностики этого отравления [6].

Лечение при отравлениях соединениями таллия комплексное, состоит в проведении активных методов искусственной детоксикации (гемодиализ) и специфической терапии (димеркаптопропансульфонат натрия – унитиол, тиосульфат-натрия, йодид калия) [11]. Особое внимание уделяется усилению процесса выведения таллия через кишечник. С этой целью рекомендуется введение активированного угля. В качестве специфического средства для энтеральной детоксикации в литературе рекомендуется комплексообразователь калий–железо гексацианоферрат (ферроцин, берлинская лазурь, прусский синий, «антидот таллия Хейл»), который усиливает выведение таллия у человека, её эффективность доказана в исследованиях. В молекуле этого вещества ионы калия обмениваются на ионы таллия, абсорбция в кишечнике не происходит, а таллий выводится естественным путем в связанном виде. *In vitro* гексацианоферрат – калия обладает гораздо большей способностью поглощать ионы таллия, чем активированный уголь. Без лечения период полувыведения таллия составляет примерно восемь дней, а при применении калий–железо гексацианоферрата он сокращается до трех дней, в сочетании с форсированным диурезом – до двух. Калий–железо гексацианоферрат назначают внутрь или вводят в желудочно-кишечный тракт через назогастральный зонд в дозе 250 мг/кг/сутки в 2-4 приема. Лечение калий–железо гексацианоферратом рекомендуют сопровождать введением слабительных средств. При запоре её разводят в 50 мл 15% маннитола. Дискутабельным остается вопрос о продолжительности лечения. Традиционно его продолжают, пока выведение таллия с мочой не снизится до 0,5-0,6 мг/сутки. [30, 31, 32].

В диссертационной работе Хажихановой Е.В. [33] представлена информация по возможной комбинации препаратов различных фармакологических групп в зависимости от степени тяжести отравления: антидоты, препараты К, эфферентная терапия, симптоматическая терапия. При тяжелой интоксикации из арсенала экстракорпоральной терапии методом выбора является сочетание гемосорбции с гемодиализом. Проведение форсированного диуреза с объемом суточной мочи до 5 литров в сутки в сочетании с приемом D-пенициламина для увеличения клиренса таллия (рекомендовано как дополнительный способ выведения таллия из организма) [33]. Обоснованных рекомендаций по коррекции неврологических расстройств нет.

По данным литературы, минимальная летальная доза таллия составляет 15 – 20 мг/кг. Однако

известны случаи, когда смертельными оказывались меньшие дозы, например 10 – 15 мг/кг [2, 34]. Описан случай, когда доза 8 мг/кг стала фатальной [26]. При приеме внутрь токсических доз таллия клиническая картина развивается уже через 3 – 4 часа и проявляется расстройствами функции желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, диарея или запоры), нарушениями дыхательной (ринит, кашель, одышка) и сердечно-сосудистой (тахикардия, гипертензия, токсическая миокардиодистрофия) систем. В последующие сутки присоединяются нарушения функции нервной системы (астения, бессонница, тремор, болезненные парестезии, судороги, психические расстройства), нарастают расстройства дыхания и сердечной деятельности. В тяжелых случаях в течение 3 – 10 дней, а иногда и раньше, развивается кома, респираторный паралич и наступает смерть [8, 24, 25, 26, 27].

Публикации клинических случаев немногочисленны. Как правило, в литературе встречаются единичные прецеденты бытовых или криминальных отравлений. Описан случай, когда 23-летняя женщина была доставлена в отделение неотложной помощи (Okayama University Hospital, Japan, 2016 г.) с жалобами на усталость и необъяснимую мышечную боль, которая появилась за неделю до госпитализации. На следующий день мышечная боль локализовалась в обоих бедрах, затем постепенно распространялась на дистальные отделы ног. Через неделю после госпитализации пациентка предъявляла жалобы на онемение стоп и голеней, тошноту, боль в животе и выпадение волос в височной области. На десятый день госпитализации уровень таллия крови составил 223 мкг/л, а мочи 351 мкг/л [34].

В Ираке зарегистрирован случай отравления десяти человек, в том числе одного ребенка, находившегося на грудном вскармливании. Члены двух семей употребляли в пищу торты, в которых впоследствии был обнаружен таллий. Среднее время развития симптомов от момента отравления составило 8 часов. Таллий в биологических средах был обнаружен у всех пациентов. Средний уровень таллия в крови составил 323,5 мкг/л, в моче – 1,959 мкг/л. Через 2 недели после начала терапии средняя концентрация таллия крови составляла 10,5 мкг/л, мочи – 79 мкг/л. Преобладали гастроэнтерологические, неврологические и офтальмологические симптомы, также кожная сыпь, боль в груди при глубоком вдохе, тяжесть в груди. Пятеро пациентов были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии, летальный исход зарегистрирован в трех случаях. У детей уровень таллия в крови были ниже, но смертность выше в сравнении со взрослыми, что может быть связано с небольшой мас-

сой тела и, следовательно, большей концентрацией таллия в тканях [29].

Массовое криминальное отравление таллием было зарегистрировано в 2008 году в г. Ярославле. По данным протоколов следствия и медицинских документов были отравлены 14 человек путем добавления в пищу сульфата таллия в виде порошка. У 8-и пациентов отмечали сходные симптомы разной степени выраженности: расстройства желудочно-кишечного тракта, признаки полинейропатии и нарушения функции сердечно-сосудистой системы. На 10-12 сутки у некоторых больных началось выпадение волос. Отравление не было распознано, и 6 случаев закончились летальным исходом. Подозрение на отравление таллием возникло при обследовании 2-х пациентов, находившихся в одном из стационаров г. Ярославля. После консультации с токсикологами было проведено химико-токсикологическое исследование на содержание таллия в биосредах организма. Было выявлено высокое содержание таллия в крови: от 23,0 до 270 мкг/дм³. При сопоставлении этих случаев было заподозрено отравление таллием у умерших. При исследовании трупного материала был обнаружен таллий в следовых концентрациях в 5-и случаях. Также у 6-и жителей г. Ярославля, имевших контакт с источником отравления, были проведены химико-токсикологические исследования крови на таллий, однако в биосредах у этих лиц таллий обнаружен не был [1].

Случай производственного отравления таллием был установлен в 2006 году в г. Москве, в результате которого пострадали 8 человек в возрасте от 19 до 66 лет. Они имели ингаляционный и перкутанный контакт с неизвестным порошкообразным веществом в течение рабочего дня. Уже через сутки пострадавшие отмечали боли в эпигастральной области, выраженную слабость. В дальнейшем появились такие симптомы, как болевые ощущения и парестезии в нижних конечностях, боли в суставах, мышцах грудной клетки, у пяти пациентов – алопеция. После того, как один из пострадавших обратился в Научно-практический токсикологический центр ФМБА России, было заподозрено отравление таллием. Все пострадавшие были активно выявлены и госпитализированы в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского через 18-42 дня с момента отравления. У двух больных отравление было расценено, как тяжелое с концентрацией таллия в моче от 892 до 2440 мкг/л, у трех – средней тяжести (от 324 до 1690 мкг/л), трех – легкое отравление (от 0 до 46 мкг/л). В комплекс лечения входила антидотная терапия, энтеросорбция, кишечный лаваж. Двум больным с наиболее тяжелым течением отравления было проведено по 2 сеанса гемодиализа. При повторном исследова-

нии через 18-21 день было отмечено снижение уровня таллия в моче на 8,6-89,6%. Длительность пребывания пациентов в стационаре составила 14-41 день. Все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии [1].

Иногда отравление происходит при неизвестных обстоятельствах. В 2005 году в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского был доставлен пациент переводом из другого стационара со сроком заболевания 2 месяца. При осмотре состояние больного было оценено как тяжелое, сознание ясное, заторможен, контакту недоступен, активные движения в конечностях отсутствовали. В связи с ослабленным дыханием пациент переведен на искусственную вентиляцию легких. Состояние пострадавшего осложнилось гнойным трахеобронхитом, абсцедирующей пневмонией, почечно-печеночной недостаточностью, сердечно-сосудистой недостаточностью и прогрессивно ухудшалось. Больной был консультирован неврологом, определившим тяжелую аксональную полирадикулонейропатию восходящего типа, энцефалопатию смешанного генеза. У пострадавшего наблюдались типичные клинические проявления отравления таллием в виде алопеции, неврологических расстройств и гепатонефропатии. При химико-токсикологическом исследовании в крови и моче больного обнаружен таллий в концентрации 0,15 мкг/мл и 460 мкг/мл соответственно. Несмотря на проводимую детоксикационную терапию пациент скончался. Поздно начатое лечение не смогло предупредить развившиеся осложнения [11].

Соединения таллия использовались с суицидальной целью. Мужчина 36 лет проглотил неизвестное количество сульфата таллия из старой бутылки родентицида, через 45 минут был госпитализирован с жалобами на острую боль в животе и рвоту. Несмотря на проводимую терапию (активированный уголь, прусский синий), состояние пациента ухудшалось, нарастала почечная недостаточность. Произведена интубация трахеи с последующей респираторной поддержкой. На третий день госпитализации у больного развилась гипотония. Подключена вазопрессорная поддержка, заместительная почечная терапия. Прогрессирующее нарастание симптомов привело к летальному исходу. Последняя концентрация таллия в крови составляла 5369 мкг/л, а в моче – более 2000 мкг/л [35].

В медицинской практике наблюдались прецеденты, когда тяжелое отравление таллием не приводило к летальному исходу. Мужчина 42 лет обратился за медицинской помощью в связи с жалобами на вялый тетрапарез и парестезии, был установлен диагноз острой воспалительной полирадикулонейропатии (синдрома Гийена-Барре). На второй неделе заболевания в неврологическом статусе по-

явилась офтальмоплегия, нистагм и тремор шеи, а затем началось выпадение волос, в связи с чем, заподозрили отравление соединениями тяжелых металлов. На 18-й день отравления уровень таллия в крови составлял 40 980 мкг/мл. На фоне начала терапии (гемодиализ, соединения калия, слабительные средства) отмечалось значительное улучшение состояния пациента. Гемодиализ оказался эффективным даже на третьей неделе отравления. Уже через три месяца пациент смог ходить с поддержкой, а через полгода не нуждался в посторонней помощи в повседневной жизни [20].

Заключение. На основании описанных в литературе единичных клинических случаев

сложно составить единое представление о картине отравления таллием. В доступной нам литературе отсутствуют публикации с большой выборкой, что обусловлено спецификой заболевания и в случаях групповых отравлений пациенты не сопоставимы по возрасту, пути поступления яда в организм, тяжести отравления, уровня таллия в биологических средах. Большой интерес представляет четкая систематизация и лечение острых отравлений таллием. Все это делает актуальным проведение работы, посвященной детальному исследованию клинических симптомов отравления таллием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Отравление соединениями таллия (клиника, диагностика, лечение): метод. рек. Москва; 2010.
2. Osorio-Rico L., Santamaria A., Galván-Arzate S. Thallium Toxicity: General Issues, Neurological Symptoms, and Neurotoxic Mechanisms. *Adv Neurobiol.* 2017; 18: 345-353.
3. Rodriguez-Mercado J.J., Altamirano-Lozano M.A. Genetic toxicology of thallium: A review. *Drug Chem. Toxicol.* 2013; 36(3): 369-383.
4. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. М.: Минздрав России; 2003.
5. Cavanagh J.B. What have we learnt from Graham Frederick Young? Reflections on the mechanism of thallium neurotoxicity. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1991; 17(1): 3-9.
6. Лузанова И.С. Разработка и оптимизация методики определения s-, p-, d- элементов в биоматериалах при химико-токсикологических и медико-криминальных исследованиях: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2008.
7. Hoffman R.S. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. *Toxicol. Rev.* 2003; 22(1): 29-40.
8. Чулловина М.Л. Медико-гигиенические аспекты нейротоксичности таллия. Гигиена и санитария. 1999; (4): 38-39.
9. Galván-Arzate S., Santamaria A. Thallium toxicity. *Toxicol. Lett.* 1998; 99(1): 1-13.
10. Шейман Б.С., Проданчук Н.Г., Волошина Н.А., Макаров А.А., Урин А.А., Ищ В.В. Токсикокинетика таллия и параметры эндотоксемии при острой таллиевой интоксикации. Медицина неотложных состояний. 2014; 4 (59): 52-57.
11. Лужников Е. А., Суходолова Г. Н. Острые отравления у взрослых и детей: руководство по диагностике и лечению. М.: Эксмо; 2009.
12. Hultin T., Näslund P.H. Effects of thallium (I) on the structure and functions of mammalian ribosomes. *Chem. Biol. Interact.* 1974; 8(5): 315-328.
13. del Carmen Puga Molina L., Verstraeten S.V. Thallium (III)-mediated changes in membrane, physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2008; 1778(10): 2157-2164.
14. Арустамян О.М., Ткачешин В.С. Отравление таллием и его соединениями. Медицина неотложных состояний. 2015; 5(68): 11-16.
15. Chia C.F., Chen S.C., Chen C.S., Shih C.M., Lee H.M., Wu C.H. Thallium acetate induces C6 glioma cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 523-530.
16. Иваненко А. А., Рутковский Г. В., Александрова М. Л., Иваненко Н. Б., Носова Е. Б., Соловьев Н. Д. Прямое определение фоновых и токсических содержания таллия в крови человека методом ААС с ЭТА. *Микроэлементы в медицине.* 2008; 9(1-2): 35.
17. Измерение массовых концентраций химических элементов в биосредах (кровь, моча) методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: метод. указания. - М.; 2015.
18. Остапенко Ю.Н., Ливанов Г.А., Гольдфарб Ю.С. Отравления соединениями таллия (клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендации №44/10. М.; 2010.
19. Соловьев Н.Д., Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Кашуров В.А. Определение микроэлементов в биологических жидкостях методом ААС-ЭТА с Зеемановской коррекцией фона. *Вестник ОГУ.* 2011; 15(134): 127-130.
20. Jha S, Kumar R, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India.* 2006; 54: 53-55.
21. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol.* 1983; 25(1): 16-22.
22. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека (этиология, классификация, органопатология). М.: Медицина; 1991.
23. Ливанов Г.А., Батоцыренов Б.В., Остапенко Ю.Н., Шестова Г.В., Рутковский Г.В., Малыгин А.Ю. Особенности ранней диагностики и лечение острых отравлений соединениями таллия. *Общая реаниматология.* 2013; (3): 35-40.
24. Воробьев Н.В. Клинико-патогенетические особенности острых отравлений таллием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.
25. Villanueva E., Hernandez - Cueto C., Lachina E., Rodrigo M.D., Ramos V. Poisoning by Thallium. A study of five cases. *Drug Saf.* 1990; 5 (5): 384 - 389.
26. Эленхорн М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека. Т.2. М.: Медицина; 2003: 676-677.
27. Tsai Y.T., Huang C.C., Kuo H.C., Wang H.M., Shen W.S., Shih T.S. et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology.* 2006; 27 (2): 291 - 295.
28. Cvjetko P, Cvjetko I, Pavlica M. Thallium toxicity in humans. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2010; 61(1): 111-119.
29. Al Hammouri F., Darwazeh G., Said A., Ghosh R.A. Acute Thallium Poisoning: Series of Ten Cases. *J Med Toxicol.* 2011; 7(4): 306-311.
30. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э., Льюин Н., Фломэнбаум Н., Голдфранк Л. Экстренная медицинская помощь при отравлениях. М.: Практика; 2010.
31. Thallium. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 525. Available at: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim525.htm>
32. Thallium and thallium compounds: health and safety guide. World Health Organization. Geneva; 1996.
33. Хажиханова Е.В. Особенности поражения нервной системы при остром пероральном отравлении солями таллия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2006.
34. Yumoto T., Tsukahara K., Naito H., Iida A., Nakao A. A successfully treated case of criminal thallium poisoning. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11(4): OD01 - OD02.
35. Riyaz R., Pandalai S. L., Schwartz M., Kazzi Z. N. A Fatal Case of Thallium Toxicity: Challenges in Management. *J Med Toxicol.* 2013; 9(1): 75-78.
36. Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J.* 2003; 79 (928): 103-105.
37. Hazardous Substances Data Bank/ Bethesda (MD); National Library of Medicine (US); Thallium, Elemental; Hazardous Substances Databank Number: 4496. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb;term+DOCNO+4496>
38. Gettler A.O., Weiss L. Thallium Poisoning. III. *Clinical Toxicology of Thallium.* Am. J. Clin. Pathol. 1943; 13(8): 422-429.
39. Маткевич В.А., Лужников Е.А., Белова М.В. Евдокимова Н.В., Сыроматникова Е.Д., Курилкин Ю.А. Роль кишечной трансплокации в генезе эндотоксемии при острых отравлениях и детоксикационный эффект кишечного лаважа. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2015; (4): 16-21.
40. Cecilia E.H., Sandra V.V. Tl(I) and Tl(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 236(1): 59-70.
41. Bragadin M., Toninello A., Bindoli A., Rigobello M.P., Canton M. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 1010: 283-291.
42. Rodriguez-Mercado J.J., Hernández-de la Cruz H., Felipe-Reyes M., Jaramillo-Cruz E., Altamirano-Lozano M.A. Evaluation of cytogenetic and DNA damage caused by thallium(I) acetate in human blood cells. *Environ Toxicol.* 2015; 30(5): 572-580.
43. Zhao G., Ding M., Zhang B., Lv W., Yin H., Zhang L. et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol.* 2008; 60(6): 292-297.
44. V.V. Toxicokinetics of thallium and parameters of endotoxemia in acute thallium intoxication. *Emergency medicine.* 2014; 4 (59): 52-57 (in Russian).
45. Lu Zhenko E.A., Suhodolova G.N. Acute poisoning in adults and children: a guide to diagnosis and treatment. Moscow; 2009 (in Russian).
46. Hultin T, Näslund PH. Effects of thallium (I) on the structure and functions of mammalian ribosomes. *Chem Biol Interact.* 1974; 8(5): 315-328.
47. del Carmen Puga Molina L, Verstraeten SV. Thallium (III)-mediated changes in membrane, physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochim Biophys Acta.* 2008; 1778(10): 2157-2164.
48. Arustamyan O.M., Tkachishin V.S. Poisoning with thallium and its compounds. *Emergency medicine.* 2015; 5 (68): 11-16 (in Russian).
49. Chia CF, Chen SC, Chen CS, Shih CM, Lee HM, Wu CH. Thallium acetate induces C6 glioma cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1042: 523-530.
50. Ivanenko AA, Rutkovsky GV, Aleksandrova ML, Ivanenko NB, Nosova EB, Soloviev ND. Direct determination of baseline and toxic levels of thallium in human blood by ETAAS. *Trace elements in medicine.* 2008; 9(1-2): 35 (in Russian).
51. Measurement of mass concentrations of chemical elements in biomedials (blood, urine) by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS): methodical instructions. М.: 2015 (in Russian).
52. Остапенко ЮН, Ливанов ГА, Гольдфарб ЮС. Thallium compounds poisoning (clinic,

REFERENCES:

- diagnosis, treatment). Moscow; 2010 (in Russian).
19. Soloviev ND, Ivanenko NB, Ivanenko AA, Kashuro VA. Determination of microelements in biological fluids by ETAAS with high frequency modulation polarization Zeeman effect background correction. *Vestnik OGU*. 2011; 15(134): 127-130 (in Russian).
20. Jha S, Kumar R, Kumar R. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India*. 2006; 54: 53-55.
21. Saddique A, Peterson CD. Thallium poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol*. 1983; 25(1): 16-22.
22. Avtsyn AP, Zhavoronkov AA, Rish MA, Strochkova LS. Human Microelementoses: etiology, classification, organo-pathology. Moscow: 1991 (in Russian).
23. Livanov GA, Batocynrenov B.V., Ostapenko YU.N., Shestova G.V., Rutkovskij G.V., Malygin A.YU. Features of early diagnosis and treatment of acute poisoning with thallium compounds. *General Resuscitation*. 2013; (3): 35-40 (in Russian).
24. Vorobyov NV. Clinico-pathogenetic features of acute poisoning with thallium. *Dr. med. sci. diss.*; Saint Petersburg., 2003 (in Russian).
25. Villanueva E, Hernandez - Cueto C, Lachina E, Rodrigo MD, Ramos V. Poisoning by Thallium. A study of five cases. *Drug Saf*. 1990; 5 (5): 384 - 389.
26. Ellenhom MJ. Medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning. T.2. Moscow; 2003: 676-677 (in Russian).
27. Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, Wang HM, Shen WS, Shih TS. et al. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology*. 2006; 27 (2): 291 - 295.
28. Cvjetko P, Cvjetko I, Pavlica M. Thallium toxicity in humans. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010; 61(1): 111-119.
29. Al Hammouri F, Darwazeh G, Said A, Ghosh RA. Acute Thallium Poisoning: Series of Ten Cases. *J Med Toxicol*. 2011; 7(4): 306-311.
30. Hoffman R, Nelson L, Hauland ME, Lewin N, Floemenbaum N, Goldfranc L. Emergency medical care for poisoning. Moscow; 2010 (in Russian).
31. Thallium. International Programme on Chemical Safety. Poisons Information Monograph 525. Available at: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim525.htm>
32. World Health Organization. Thallium and thallium compounds: health and safety guide. Geneva: 1996.
33. Khazhikhanova EV. Features of the defeat of the nervous system in acute oral poisoning with thallium salts. *Dr. med. sci. diss.*; Saint Petersburg.; 2006 (in Russian).
34. Yumoto T, Tsukahara K, Naito H, Iida A, Nakao A. A successfully treated case of criminal thallium poisoning. *J Clin Diagn Res*. 2017; 11(4): ODD1 - ODD2.
35. Riyaz R, Pandalai SL, Schwartz M, Kazzi ZN. A Fatal Case of Thallium Toxicity: Challenges in Management. *J Med Toxicol*. 2013; 9(1): 75-78.
36. Misra UK, Kalita J, Yadav RK, Ranjan P. Thallium poisoning: emphasis on early diagnosis and response to haemodialysis. *Postgrad Med J*. 2003; 79 (928): 103-105.
37. Hazardous Substances Data Bank/ Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); Thallium, Elemental; Hazardous Substances Databank Number: 4496. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+4496>
38. Gettler AO, Weiss L. Thallium Poisoning. III. Clinical Toxicology of Thallium. *Am J Clin Pathol*. 1943; 13(8): 422-429.
39. Matkevich VA, Luzhnikov EA, Belova MV, Evdokimova NV, Syromyatnikova ED, Kurilkin YuA. The role of intestinal translocation in the origin of endotoxemia in acute poisoning and detoxification effect of intestinal lavage. *Zhurnal im NV. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'»*. 2015; (4): 16-21. (in Russian).
40. Cecilia EH, Sandra W. Ti(I) and Ti(III) activate both mitochondrial and extrinsic pathways of apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 236(1): 59-70.
41. Bragadin M, Toninello A, Bindoli A, Rigobello MP, Canton M. Thallium induces apoptosis in Jurkat cells. *Ann NY Acad Sci*. 2003; 1010: 283-291.
42. Rodríguez-Mercado JJ, Hernández-de la Cruz H, Felipe-Reyes M, Jaramillo-Cruz E, Altamirano-Lozano MA. Evaluation of cytogenetic and DNA damage caused by thallium(I) acetate in human blood cells. *Environ Toxicol*. 2015; 30(5): 572-580.
43. Zhao G, Ding M, Zhang B, Lv W, Yin H, Zhang L. et al. Clinical manifestations and management of acute thallium poisoning. *Eur Neurol*. 2008; 60(6): 292-297.

L.B. Zavaliy¹, A.Yu. Simonova^{1,2}, M.M. Potkhveriya^{1,2}, Yu.N. Ostapenko^{1,2}, M.G. Gadzhieva¹, S.S. Petrikov^{1,3}

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF POISONING WITH THALLIUM

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

²Research and Applied Toxicology Center of the Federal Medical and Biological Agency, 129090, Moscow, Russian Federation

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 127473, Moscow, Russian Federation

Cases of thallium poisonings are regularly reported in media. In the present work, the world experience in diagnostics and treatment of victims with thallium poisoning has been compiled and summarized, search for clinical guidelines for the diagnostics, treatment and rehabilitation of patients has been carried out. The toxicokinetics and toxicodynamics, as well as pathophysiological mechanisms of thallium influence on the body are described in detail. Toxic and lethal concentrations of poison in biological media, as well as its tropicity to various tissues and body systems were determined. The clinical picture depending on the timing of poisoning and the dose of poison is described in detail. Difficulties of the differential diagnosis are defined. The most interesting cases of criminal and household poisonings with various terms of establishment of the diagnosis, doses of poisoning and outcomes are presented.

Keywords: thallium, acute poisoning, thallium poisoning, alopecia, muscle pain.

Материал поступил в редакцию 05.10.2018 г.



УДК 547.262 : 615.099-053

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМОВ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

П.В. Макаров

ФГБОУ ВО Тверской
ГМ Минздрава России,
170100, г. Тверь,
Российская Федерация

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от ТБ достигает 43-89%. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21-37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о риске развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз.

Цель работы - определить токсическое действие различных режимов лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Всего было обследовано 200 человек с туберкулёзом и ВИЧ-инфекцией с различным режимом лечения туберкулёза. Изучены клинические и лабораторные данные.

Установлено, что первый стандартный режим лечения туберкулёза оказывал более выраженный токсический эффект на пациентов, который проявлялся снижением аппетита, тошнотой, в отдельных случаях рвотой и, в части случаев, лихорадочной реакцией фебрильного типа; оказывал большее повреждающее действие на мембраны клеток, что приводило к повышению активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Однако данный режим химиотерапии способствовал уменьшению кашля с выделением слизистой и слизисто-гноной мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании, то есть оказывал более выраженный лечебный эффект.

Повышение уровня фосфатидилэтаноламина можно рассматривать в качестве доказанного маркера токсического действия лечения туберкулёза по первому стандартному режиму.

Ключевые слова: туберкулёз, ВИЧ-инфекция, химиотерапия.

Введение. Согласно выводам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), туберкулёз (ТБ) остаётся одной из основных глобальных проблем здравоохранения [1, 2]. Более трети населения земного шара инфицировано бактериями туберкулёза [3]. По данным ВОЗ на 2009 год в мире насчитывалось 9,4 миллиона больных туберкулёзом и 1,7 млн погибших в результате диагностических и лечебных ошибок [4].

Российская Федерация относится к числу стран с высоким бременем туберкулеза и ухудшающейся эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции. Заболеваемость туберкулезом у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 21-37 раз выше, чем у людей без ВИЧ-инфекции, а в отдельных исследованиях говорят о риске развития туберкулеза на ранних стадиях ВИЧ-инфекции в 113 раз [5].

Летальность больных ТБ с ВИЧ-инфекцией чрезвычайно высока и равна 15,5%, что в 2,2 раза больше, чем летальность всех больных ТБ (7,2%), состоящих на учете в противотуберкулезных учреждениях [6]. У больных ВИЧ-инфекцией смертность от ТБ достигает 43-89% [7, 8].

Цель работы – определить токсическое действие различных режимов лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы исследования. Критериями включения больных в исследование были: первичная диагностика инфильтративного туберкулеза без деструкции, наличие ВИЧ-инфекции (наблюдение обследование и лечение в условиях СПИД-центра). Всего было обследовано 200 человек. В их составе: группа I – 100 первичных больных с лекарственно чувствительным инфильтративным туберкулёзом легких (получавшие лечение по I стандартному режиму) без деструкции и ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б у лиц, получавших антиретровирусную терапию; группа II – первичных 100 больных с доказанным лекарственно резистентным инфильтративным туберкулёзом легких без деструкции (получавшим лечение по IV режиму множественной лекарственной устойчивости) и ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б у лиц, получавших антиретровирусную терапию.

Режим химиотерапии туберкулеза формировали в соответствии с Федеральными клини-

ческими рекомендациями на основе сведений о лекарственной устойчивости возбудителя [9]. В соответствии с данными рекомендациями лечение по I стандартному режиму включало в себя применение изониазида, рифампицина, пиразинамида и стрептомицина. Интенсивную фазу химиотерапии продолжали не менее 1 месяца. За этот срок больной получил 30 доз комбинации из 4 основных препаратов.

Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ). Эта форма диагностируется при устойчивости микобактерии к двум самым сильным противотуберкулезным химиопрепаратам первой линии – изониазиду и рифампицину, независимо от наличия или отсутствия устойчивости к другим препаратам этой группы.

Режим для пациента с МЛУ ТБ включал 5 препаратов с включением аминогликозида/полипептида, левофлоксацина/моксифлоксацина, пиразинамида, циклосерина/теризидона, протионамида или ПАСК осуществлялся ежедневно 7 дней в неделю в течение месяца.

Клинические и лабораторные данные оценивали через месяц от начала лечения туберкулеза.

Из исследования исключались больные с ВИЧ-инфекцией в стадии 4Б и диссеминированным туберкулезом, а также пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (сахарный диабет, нарушение функции печени, почек, онкологические процессы) и хроническими воспалительными заболеваниями в фазе обострения.

Результаты и обсуждение. Анализ клинических данных показал, что после месячного курса лечения туберкулеза (табл. 1) у пациентов с терапией по стандартному режиму (HRZE) достоверно чаще наблюдались плохой аппетит, тошнота, лихорадка с повышением температуры до 38,5°C,

по сравнению с больными, страдавшими лекарственно резистентным инфильтративным туберкулезом.

Однако 1 стандартный режим лечения туберкулеза/ВИЧ приводил к уменьшению кашля с выделением слизистой и слизисто-гноющей мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании (табл. 2).

Число пациентов с ВК+ уменьшилось до нуля (люминесцентная бактериоскопия + посев ВАСТЕС трехкратно) при 1-ом режиме терапии туберкулеза и до 7% при лечении по программе МЛУ.

Уровень общего билирубина у пациентов 1-й группы был несколько выше, чем больных с лечение по МЛУ. Это может быть связано с токсическим воздействием на печень как самого режима химиотерапии, так и продуктов гибели микобактерий и поражённых ими клеток лёгочной ткани (табл.3).

Уровень креатинина у больных на фоне химиотерапии по 1-ому стандартному режиму был также выше, чем у пациентов 2-й группы.

У больных с терапией туберкулеза по 1-ому стандартному режиму отмечалось достоверное повышение активности АСТ по сравнению с пациентами 2-й группы. С учётом того, что фермент АСТ находится в ядрах гепатоцитов и возрастает при токсическом поражении печени, можно заключить, что данный вид терапии являлся более токсичным.

Сравнение результатов химиотерапии (табл. 4) у пациентов 1-й и 2-й групп показало отсутствие достоверных различий в содержании общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов и СОЭ. Однако у больных 1-й группы уровень лимфоцитов был более высоким, а эозинофилов

Таблица 1

Клинические признаки токсического воздействия химиотерапии инфильтративного туберкулеза лёгких у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от режима лечения

Признаки	ВИЧ/туберкулез группа 1 n=100	ВИЧ/туберкулез группа 2 n=100	P
	Лечение по 1-ому режиму	Лечение по МЛУ	
Головная боль	46	34	>0,05
Плохой аппетит	72	51	<0,01
Тошнота	22	7	<0,01
Рвота	2	0	>0,05
Лихорадка до 37,5	38	27	>0,05
Лихорадка 37,6-38,5	18	8	<0,01

Таблица 2

Клинические признаки оценки эффективности терапии ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ различных режимов лечения туберкулёза по группам

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n=100	Группа 2 n=100	
Кашель с выделением слизистой и слизисто-гноной мокроты	72	67	>0,05	5	17	<0,02
Одышка при физической нагрузке	25	23	>0,05	5	11	<0,01
Сухой кашель	15	14	>0,05	18	21	>0,05
Боли в грудной клетке	22	20	>0,05	3	12	<0,05
Кровохарканье	15	14	>0,05	0	0	>0,05
Жёсткое дыхание над зоной поражения лёгочной ткани	32	29	>0,05	23	18	>0,05
ВК+	100	100	>0,05	0	7	<0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп после лечения.

Таблица 3

Клинические признаки оценки эффективности терапии ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ различных режимов лечения туберкулёза по группам

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n =100	Группа 2 n=100	
Билирубин общий (в мкмоль/л)	18,5 ±0,8	19,5 ±0,6	>0,05	37,9±0,6	23,0± 0,4	<0,001
Креатинин	69,0±1,4	71,0±1,2	>0,05	91,3±2,8	77,0±1,8	<0,001
Активность АЛТ (в ед/л)	30±0,6	27,7±0,8	>0,05	28,7±3,3	30,9±2,0	>0,05
Активность АСТ (в ЕД/л)	32,4±1,4	28,4±1,3	>0,05	72,3±4,9	41,2±1,2	<0,001
Щелочная фосфатаза (ед/л)	173±8,2	175±6,2	>0,05	198,0±9,1	195,1±7,2	>0,05
ЛДГ (в Ед/л)	379,4±9,9	354,4±9,9	>0,05	382,8±10,3	390,8±11,6	>0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1-й и 2-й групп после лечения

Таблица 4

Характеристика лейкоцитарной формулы у больных ТБ/ВИЧ (через месяц от начала лечения) в зависимости от режимов химиотерапии

Признаки	Туберкулёз/ВИЧ до лечения		P1	Туберкулёз/ВИЧ после лечения		P2
	Группа 1 n=100	Группа 2 n=100		Группа 1 n=100	Группа 2 n=100	
Лейкоциты (x 10 ⁹ /л)	6,6 ± 0,2	6,3 ± 0,3	>0,05	5,6±0,3	5,5±0,2	>0,05
Эозинофилы (%)	2,1 ± 0,1	1,8 ± 0,08	>0,05	0,7±0,05	1,5±0,1	<0,001
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,1 ± 0,3	4,3 ± 0,7	>0,05	2,3±0,2	3,1±0,5	>0,05
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	57,8 ± 0,5	58,5 ± 1,0	>0,05	64,6±5,5	67,9±6,4	>0,05
Лимфоциты (%)	30,3 ± 0,5	28,0± 1,1	>0,05	24,5±0,9	20,0±0,9	<0,01
Моноциты (%)	6,5 ± 0,4	6,2 ± 0,4	>0,05	7,9±0,5	7,5±0,4	>0,05
СОЭ (мм/ч)	17,6 ± 0,6	15,2 ± 1,3	>0,05	21,2±1,1	24,5±1,9	>0,05

Примечание:

P1 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп до лечения;

P2 - достоверность различий показателей у больных ко-инфекцией туберкулёз/ ВИЧ 1- й и 2-й групп после лечения.

Таблица 5

Липидный состав сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ по группам в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза

Фракции общих липидов	Показатели липидов М ± m) в отн. %			P
	Здоровые лица (n=50)	Туб-з/ВИЧ группа 1 (n =50)	Туб-з/ВИЧ группа 2 (n =50)	
ФЛ (% к общим липидам)	18,4±0,6	17,7±0,8	18,2±0,5	>0,05
СХ (% к общим липидам)	13,1± 0,5	12,4±0,6	15,1±0,6 ¹	<0,01
СЖК (% к общим липидам)	4,6±0,3	7,3±0,4 ³	6,0±0,3 ²	<0,02
ТГ (% к общим липидам)	24,3±0,7	36,5±0,5 ³	26,6±0,6 ¹	<0,001
ЭХ (% к общим липидам)	39,1±1,0	26,1±0,5 ³	34,1±1,0 ³	<0,001

Примечание:

P – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза.

^{1, 2, 3} – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ и здоровых лиц (¹- p<0,05, ²- p<0,01, ³- p<0,001).

Таблица 6

Фосфолипидный состав сыворотки крови у больных с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулёз по группам в зависимости от режима химиотерапии туберкулёза

ФОСФОЛИПИДЫ	Показатели фосфолипидов (M ± m) в отн.%			P
	Здоровые лица (n =50)	ВИЧ/туб-з группа 1 (n =50)	ВИЧ/туб-з группа 2 (n =50)	
Лизофосфолипиды	27,5±0,8	25,3±0,9	30,5±1,1 ¹	<0,001
Сфингомиелин	24,3±0,4	22,5±0,7 ¹	23,3±0,4	>0,05
Фосфатидилхолин	37,5±0,7	35,4±1,0	33,7±1,2 ²	>0,05
Фосфатидилэтаноламин	10,2±0,4	16,8±0,6 ³	12,5±0,4 ³	<0,001

Примечание:

P – достоверность различий показателей у больных туберкулёз/ВИЧ, получавших лечение по первому стандартному режиму (группа 1) и пациентов с множественной лекарственной устойчивостью (группа 2).

^{1, 2, 3} – достоверность различий показателей у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ и здоровых лиц (¹- p<0,05, ²- p<0,01, ³- p<0,001).

более низким, чем у пациентов 2-й группы, что может быть обусловлено различиями режимов лечения туберкулёза.

Исследование показателей липидного спектра имело целью выявить влияние разных режимов химиотерапии на липидный спектр сыворотки крови у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ.

Изучение соотношений фракций липидного спектра имеет особую важность в понимании развития деструктивного процесса в лёгких, так как известно, что мембраны всех клеток, в том числе и альвеолоцитов, состоят из липидов (табл. 5) и, что ещё более важно, из фосфолипидов (табл. 6).

В группах больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ имелось большое сходство по относительному содержанию общих фосфолипидов, но у пациентов, получавших лечение по 1-ому стандартному режиму (группа 1), имелся достоверно более высокий уровень СЖК, ТГ и низкий свободного холестерина и эфиров холестерина. То есть, первый режим химиотерапии оказывал более выраженный токсический эффект на относительное содержание как свободного, так и этерифицированного холестерина, вероятно, за счёт повышения активности холестеринэстеразы. Высокое относительное содержание триглицеридов может быть связано с ингибированием активности триглицеридлипазы более токсичными препаратами, применяемыми при химиотерапии туберкулёза по первому стандартному режиму.

Отмечено, что пациенты с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ, получавшие лечение по 1-ому стан-

дартному режиму имели уровень ЛФЛ приближающийся к норме и более низкий, чем у больных 2-й группы с МЛУ, а ФЭ более высокий. Содержание сфингомиелина и фосфатидилхолина не обнаружило достоверных различий у больных ВИЧ/туберкулёз в группах 1 и 2.

Пониженное относительное содержание ЛФЛ, СМ в сыворотке крови у больных с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ при лечении туберкулёза по первому стандартному режиму может быть следствием ингибирования активности эндогенных фосфолипаз, нарушений процессов реакцирования, что ведёт к накоплению этих липидов на мембранах и уменьшению содержания их в крови.

Выявленное у больных ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ с лечением по 2-ому режиму сравнительно низкое относительное содержание ФХ может быть связано с тем, что данный вид химиотерапии туберкулёза приводит к сохранению определённого количества микобактерий туберкулёза, которые уменьшают активность фермента фосфатидилэтаноламин-метилтрансферазы. Это, в свою очередь, приводит к снижению относительного содержания фосфатидилхолина [10].

Заключение.

Таким образом, 1 стандартный режим лечения ко-инфекции туберкулёз/ВИЧ оказывал более выраженный токсический эффект на пациентов, в сравнении с режимом множественной лекарственной устойчивости у пациентов с ко-инфекцией туберкулёз/ВИЧ. Это проявлялось признаками интоксикации в виде снижения аппетита,

тошной, в отдельных случаях рвотой и, в части случаев, лихорадочной реакцией фебрильного типа, повышением активности АСТ.

Однако 1 стандартный режим лечения туберкулеза/ВИЧ приводил к уменьшению лиц с кашлем с выделением слизистой и слизисто-гноющей мокроты, одышки при физической нагрузке, болей в грудной клетке при дыхании, более значитель-

ному эффекту абацилирования. Отсюда в лечении ко-инфекции туберкулез/ВИЧ предпочтительнее использовать лечение туберкулеза по первому стандартному режиму.

Повышение уровня фосфатидилэтаноламина можно рассматривать в качестве доказанного маркера токсического действия лечения туберкулеза по первому стандартному режиму.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executiv_summaru_tu.pdf?ua=1.
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executiv_summary.
3. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень 2014; 104. октябрь. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>

4. Sarmiento J.M., Restrepo N.B., Mejía G.I., Zapata E., Restrepo M.A., Robledo J. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pan Afr Med J.* 2014; 17(8): 141.
5. Чумаченко Г.В., Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г. Актуальность проблемы сочетанной инфекции ВИЧ и туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 6: 304-312.
6. Шилова МВ. Туберкулез в России

в 2011 году. - М.: ООО «РПЦ Прима»; 2012.
7. Бабаева И.Ю., Авдеева М.Г., Гедымин Л.Е., Чумаченко Г.В., Адамчик Н.Ю., Кончакова А.А. Особенности тканевых реакций иммунокомпетентных органов при диссеминированном туберкулезе на разных стадиях ВИЧ-инфекции. - *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2015; 20(2): 12-18.
8. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: (Национальное руководство). М.:

ГЭОТАР-Медиа; 2013.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. 2014; 72.
10. Султанова У.К., Борщёва Л.И., Мансурова И.Д. Особенности нарушения липидного обмена при хронической алкогольной интоксикации. *Вопросы мед. химии.* 1992; 38(1): 50-52.

REFERENCES:

1. World Health Organization. Lecture about global fight against tuberculosis. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2013_executiv_summaru_tu.pdf?ua=1. (in Russian)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report. 2015. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr15_executiv_summary.
3. World Health Organization. News-letter. 2014; 104. October. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>

gs104ru. (in Russian)
4. Sarmiento J.M., Restrepo N.B., Mejía G.I., Zapata E., Restrepo M.A., Robledo J. Rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Pan Afr Med J.* 2014; 17(8):41. (in Russian)
5. Chumachenko G.V., Babaeva I.Yu., Avdeeva M.G. Actuality of coinfection HIV and tuberculosis problem in modern epidemiology terms. *Epidemiology i infektsionnye bolezni.* 2016; 6: 304-312. (in Russian)
6. Shilova M.V.

Tuberculosis in Russia in 2011. - М.: LTD. «RPTS PRIMA»; 2012. (in Russian)
7. Babaeva I.Yu., Avdeeva of M.G., Gedymin L.E., Chumachenko G.V., Adamchik N.Yu., Konchakova A. Features of immunocompetent tissue reactions of organs at the disseminated tuberculosis on the different stages of HIV-infection. *Epidemiology i infektsionnye bolezni.* 2015; 20(2): 2-18. (in Russian)
8. Pokrovskiy V.V. HIV-infection and AIDS: (National guidance). М.: GEOTAR-media;

2013. (in Russian)
9. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of lung tuberculosis with multiple and wide medicinal stability of an agent. 2014; 72. (in Russian)
10. Sultanova U.K., Borsheva L.I. Features of violation of lipid exchange during chronic alcoholic intoxication. *Voprosy med. Himii.* 1992; 38(1): 50-52. (in Russian)

P.V. Makarov

ASSESSMENT OF TOXIC ACTION OF VARIOUS TREATMENT REGIMENS FOR TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Tver State Medical University, RF Ministry of Health, 170100, Tver, Russian Federation

The Russian Federation is among the countries with a high burden of tuberculosis and the worsening epidemiological situation of HIV. In patients with HIV infection mortality from TB reaches 43-89%. The incidence of tuberculosis in patients with HIV infection is 21-37 times higher than in people without HIV infection, and in some studies, the risk of developing tuberculosis in the early stages of HIV infection is 113 times higher.

The aim of this work is to determine the toxic effect of different treatment regimens for tuberculosis in patients with HIV infection.

Patients (total number 200) with tuberculosis and HIV infection with different treatment regimens for tuberculosis were examined. Clinical and laboratory data were studied.

It was established that the first standard treatment of tuberculosis had a more pronounced toxic effect on patients, which was manifested by a decrease in appetite, nausea, in some cases vomiting and febrile feverish reaction; had a greater damaging effect on cell membranes, which led to an increase in the activity of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase.

However, this regimen of chemotherapy contributes to a reduction in cough with mucus and mucopurulent sputum secretion, dyspnea with physical activity, pain in the chest during breathing that had a more pronounced therapeutic effect.

Increase in the level of phosphatidylethanolamine can be considered as a proven marker of the toxic effect of tuberculosis treatment under the first standard regimen.

Keywords: tuberculosis, HIV infection, chemotherapy.

Переработанный материал поступил в редакцию 05.06.2018 г.

УДК 615.099.031 : 546.81

ВЛИЯНИЕ СУБХРОНИЧЕСКОЙ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА КРЫСЫ

Б.А. Кацнельсон¹, Ю.Л. Проценко²,
С.В. Клинова¹, О.Н. Лукин², А.А. Балакин²,
Л.В. Никитина², Л.Б. Кацнельсон², О.П. Герцен²,
И.А. Минигалиева¹, Л.И. Привалова¹,
В.Б. Гурвич¹, М.П. Сутункова¹

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский - научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, 620014, г. Екатеринбург, Российская Федерация

²ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» УрО РАН, 620049, г. Екатеринбург, Российская Федерация

Известно, что хроническая свинцовая интоксикация вызывает артериальную гипертензию как у людей, так и у крыс и, таким образом, является причиной некоторых вторичных нарушений функции сердца. Однако нет никаких неопровержимых доказательств того, что сама интоксикация непосредственно влияет на сократимость миокарда. В наших экспериментах аутобредным крысам-самцам многократно внутрибрюшинно вводили сублетальные дозы ацетата свинца 3 раза в неделю в течение 5 недель. Мы наблюдали явную, хотя и умеренную субхроническую свинцовую интоксикацию. На следующий день после последней инъекции сердце каждого животного было извлечено; трабекулы и папиллярные мышцы из правого желудочка были выделены для моделирования цикла сокращения-расслабления *in vitro* в изометрических режимах; оставшаяся ткань сердца гомогенизировалась для определения изоформ миозина. Было обнаружено, что свинцовая интоксикация приводила к снижению (по сравнению с контрольными крысами) времени и скорости изометрического сжатия препаратов миокарда *in vitro*, в то время как сохранялась его амплитуда и уменьшалось пассивное напряжение трабекул. Показано, что отношение миозина сдвигалось в сторону медленной изоформы. Обсуждаются механические и токсикологические выводы из полученных результатов.

Ключевые слова: свинцовая интоксикация, сократимость миокарда, изоформы миозина.

Введение. Многие эпидемиологические исследования свидетельствуют о вероятной причинно-следственной связи между свинцовой экспозицией и распространенностью гипертонии [1-4], так что эксперты ВОЗ, проанализировав опубликованные данные, признали, что рост систолического артериального давления (АД) является одним из неблагоприятных эффектов наличия даже низких концентраций свинца в крови че-

ловека [5]. Вместе с тем, автор более позднего обзора [6] пришёл к заключению, что влияние свинца, связанное с профессией, на АД остается спорным. Наряду с этим, у людей выявлено также значимое снижение систолической (но не диастолической) активности сердца при росте свинцово-кадмиевой нагрузки на организм, однако выявить, который из этих металлов является ведущим, не было возможным [7].

Кацнельсон Борис Александрович (Katsnelson Boris Aleksandrovich), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, bkaznelson@etel.ru

Проценко Юрий Леонидович (Protsenko Yuri Leonidovich), д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории биологической подвижности ФГБУН ИИФ УрО РАН, y.protsenko@iip.uran.ru

Клинова Светлана Владиславовна (Klinova Svetlana Vladislavovna), младший научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, klinovasy@ymrc.ru

Лукин Олег Николаевич (Lookin Oleg Nikolaevich), к.б.н., старший сотрудник лаборатории биологической подвижности ФГБУН ИИФ УрО РАН, o.lookin@iip.uran.ru

Балакин Александр Александрович (Balakin Alexander Aleksandrovich), к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биологической подвижности ФГБУН ИИФ УрО РАН, balakin_a_a@mail.ru

Никитина Лариса Валерьевна (Nikitina Larisa Valerievna), д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории биологической подвижности ФГБУН ИИФ УрО РАН, l.nikitina@iip.uran.ru

Кацнельсон Леонид Борисович (Katsnelson Leonid Borisovich), д.ф.-м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории математической физиологии ФГБУН ИИФ УрО РАН, lbk@efif.uran.ru

Герцен Оксана Павловна (Gerzen Oksana Pavlovna), аспирант ФГБУН ИИФ УрО РАН, o.p.gerzen@gmail.com

Минигалиева Ильзира Амировна (Minigalieva Ilzira Amirovna), к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией промышленной токсикологии ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, ilzira-minigalieva@yandex.ru

Привалова Лариса Ивановна (Privalova Larisa Ivanovna), д.м.н., профессор, заведующий лабораторией научных основ биологической профилактики ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, privalova@ymrc.ru

Гурвич Владимир Борисович (Gurvich Vladimir Borisovich), д.м.н., директор ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, gurvich@ymrc.ru

Сутункова Марина Петровна (Sutunkova Marina Petrovna), к.м.н., заведующая лабораторией токсикологии среды обитания ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора, sutunkova@ymrc.ru

Были проведены и эксперименты на животных, направленные в основном на выяснение возможных механизмов развития свинцовой гипертонии, включая запуск окислительного стресса [8-10], нарушения функции сосудистого эндотелия с уменьшением биодоступности оксида азота и нарушения сигнальных каскадов с его участием [8, 11-13], увеличения адренергической активности с изменением ренин-ангиотензиновой системы [11, 14], развития воспаления, нарушения кальциевой регуляции в гладких мышцах сосудов. Вместе с тем, предполагалось, что неблагоприятное влияние свинца на функцию сердца может быть не только вторичным, связанным с повышением АД [15, 16] или с нефротоксичностью свинца [17], но и одним из первичных токсикодинамических эффектов свинцовой интоксикации. В частности, было показано, что ионы свинца эффективно замещают кальций, опосредуя многие свойства кальмодулина [18], а также блокируют связывание иона кальция с тропонином С (TnC) и активируют миофибриллярную АТФазу, поддерживаемую TnC [19]. По мнению Richardt с соавт. [20], действие ионов свинца не может быть ограничено кальмодулином и TnC и может быть общим свойством всех членов Ca^{2+} -связывающих белков EF-Hand домена. Пикомольные концентрации Pb^{2+} активируют протеинкиназу С [21]. У крыс, подвергнутых хроническому воздействию низких доз свинца, наблюдалось усиление уязвимости миокарда к аритмиям, вызванным катехоламинами [22]. По данным Корр с соавт. [23, 24], хроническое пероральное воздействие свинца вызывает значительное уменьшение сократительной способности миокарда, скорости проведения возбуждения по волокнам Пуркинье, а также уменьшение концентрации аденозинтрифосфата (АТФ), высокоэнергетического фосфата [АТФ + фосфокреатин] и связано с уменьшением фосфорилирования легкой цепи-2 миозина, вносящей вклад в регуляцию сократительной активности миокарда.

Prentice и Корр [25] нашли, что перфузия изолированного сердца раствором, содержащим ацетат свинца, но только в относительно высокой концентрации, тормозит энергетический метаболизм, удлинняет время проводимости атрио-вентрикулярного узла и пучка Гиса, уменьшает коронарный кровоток и частоту сердечных сокращений.

Изучение кардиотоксичности, как эффекта свинцовой интоксикации, проводилось также на многоклеточных препаратах миокарда крысы [26-29]. При остром воздействии свинца на организм одними исследователями было найдено понижение сократимости миокарда в правом желудочке за счет уменьшения поступления кальция через сарколемму и снижения АТФ-азной актив-

ности миозина [26], а другими, наоборот, повышение сократимости миокарда в левом желудочке, связанное, по мнению авторов, с повышением активности натрий-калиевого насоса и АТФ-азной активности миозина [27]. В дальнейшем Fioresi с соавт. [28] показали, что субхроническое воздействие (100 ppm ацетата свинца в питьевой воде, 30 дней) вызывает транс-сарколеммального притока кальция, уменьшение количества желудочковой SERCA-2, поглощения кальция саркоплазматическим ретикулумом, но при этом не изменяет изометрическую силу папиллярных мышц левого желудочка. В другом исследовании подострое воздействие свинца в низких концентрациях не изменило величину изометрической силы изолированных папиллярных мышц левого желудочка крысы, а также экспрессию белков SERCA-2 и фосфоламбана, но снизило инотропный ответ, вызванный увеличением внеклеточной концентрации кальция [29].

Отметим, что в этих исследованиях экспериментальное моделирование влияния свинца на сократительную функцию миокарда ограничивалось изометрическим режимом сокращений, в то время как в стенках камер интактного сердца кардиомиоциты переходят в дальнейшем в режим постоянного изменения длины. Не было учтено и то, что механика миокарда связана не только с активностью кардиомиоцитов, но и с пассивными свойствами миокардиальной ткани, которые определяются как внеклеточным матриксом, так и внутриклеточными белками цитоскелета, титином и др. [30-33]. Оказывает ли свинец воздействие и на этот пассивный компонент сократительной функции миокарда, до сих пор не исследовалось.

Таким образом, опубликованные данные о воздействии свинца на механическую активность миокарда крысы малочисленны, не охватывают все её аспекты и отчасти противоречивы. Существенным недостатком этих работ является и то, что проявления системной свинцовой интоксикации, на фоне которой развились те или иные нарушения сократительной функции миокарда, в них охарактеризованы и измерены, как правило, недостаточно, если вообще приводятся. Между тем, именно такое сопоставление названных нарушений с выраженностью интоксикации на системно-организменном уровне представляется необходимым, если мы хотим оценить реальное значение кардиотоксичности свинца в токсикологической перспективе.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 4 – месячных аутбредных белых крысах-самцах собственного разведения с исходной массой тела около 300 г по 10 животных в каждой группе. Субхроническая интоксикация моделировалась путем повторных внутри-

брюшинных инъекций раствора ацетата свинца 3 раза в неделю (всего 15 введений) при однократной дозе 12,5 мг/кг веса по свинцу (контрольные животные получали тот же объем стерильной дистиллированной воды). Половина крыс в течение периода экспозиции получала препарат кальция и витамина D₃, смешанный с кормом (около 150 мг Са на крысу ежедневно).

Перед эвтаназией путем цервикальной дислокации у всех крыс проводилась регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) с помощью «человеческого» трехканального миниатюрного электрокардиографа ЭК 3Т-01-«Р-Д» (ООО НПП «Монитор») в отведении от лапок, аналогичном стандартному II отведению у человека.

Исследование сократимости изолированных препаратов миокарда

За 15 минут перед эвтаназией крыс животным предварительно вводили гепарин (1000 МЕ – 0.25 мл). Немедленно после эвтаназии извлекали сердце, которое на 15 минут помещали в физиологический раствор с 2,3-бутандион моноксимом (30 мМ). Из правого желудочка иссекали тонкие трабекулы и папиллярные мышцы (диаметром не более 300 мкм). Препараты прикрепляли к двум штокам измерительно-задающей аппаратуры (один конец к датчику силы, другой конец к сервомотору длины) в термостатируемой ванночке с проточным физиологическим раствором следующего состава (в мМ): NaCl 118.5; NaHCO₃ 14.5; KCl 4.2; KH₂PO₄ 1.2; MgSO₄ 1.2; глюкоза 11.1, CaCl₂ 2.5; с фосфатно-карбонатным буфером при аэрации смесью 95% O₂ и 5% CO₂, pH = 7.4 и температуре 30°C. Мышечный препарат стимулировали прямоугольными надпороговыми электрическими стимулами длительностью ~5 мс с частотой 1 Гц, через неполяризующиеся угольные электроды. Регистрацию механической активности папиллярной мышцы и трабекулы из одного сердца в изометрическом режиме выполняли на 2-х канальной установке, с точностью регистрации и задания различных режимов нагрузок по силе ±1 мг и длине ±1 мкм в режиме реального времени. Это реализовано с помощью аналого-цифрового преобразования сигналов датчиков и цифро-аналогового командного сигнала от компьютера через АЦП/ЦАП (PCI-1716S, AdLink Technology Inc., Тайвань). Программно-аппаратное обеспечение позволяло производить сбор информации и управление периферийными устройствами с частотой до 10 кГц.

Последовательно увеличивая длину мышцы, определяли значение, при которой мышца развивала максимальную величину активной компоненты изометрической силы (L_{MAX}). Это значение использовали в качестве реперной точки в ходе эксперимента и для анализа сократимости препаратов с различной исходной длиной. Для со-

поставления параметров механической активности препаратов миокарда разных крыс, имеющих различные геометрические размеры, величину развиваемой силы нормировали на площадь поперечного сечения препарата. Для оценки скорости развития силы и скорости расслабления временной ход изометрического сокращения нормировали на его амплитуду.

Определение содержания α - и β -тяжелых цепей сердечного миозина

Состав изоформ тяжелых цепей миозина из миокарда правого желудочка крыс определяли с помощью денатурирующего гель-электрофореза по методу Reiser & Kline [34]. После электрофореза гели окрашивали кумасси, после промывки водой сканировали с помощью денситометра фирмы «BioRad» (США) и определяли процентное соотношение α - и β -тяжелых цепей миозина в пробе.

Статистическая значимость межгрупповых различий средних значений всех полученных показателей оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента с поправкой на множественные сравнения (ANOVA). Биомеханические данные обрабатывали с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни, различия считались статистически достоверными при уровне значимости $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение.

Показатели системной интоксикации.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, состояние организма крыс к концу периода субхронической свинцовой экспозиции отличалось от соответствующих контрольных величин. Это касается не только такого интегрального показателя как задержка прироста массы тела, но и многих признаков, которые в той или иной степени специфичны как токсические эффекты именно свинца.

Отметим, в частности, типичные нарушения порфиринового биосинтеза, выявленные по многократному повышению концентрации δ -АЛК и копропорфиринов в моче крыс. Налицо и типичные черты гемолитической «свинцовой анемии», а именно снижение числа эритроцитов (при уменьшении среднего объема эритроцита) и показателя гематокрита, но резкое повышение доли ретикулоцитов. При этом наблюдались и такие реже описываемые в литературе гематотоксические эффекты свинца как выраженный нейтрофильный и лимфоцитарный лейкоцитоз в качестве признака усиления воспалительной реактивности организма [35], а также повышение числа тромбоцитов и показателя тромбокриты (как у Al Momen [36]).

Проявлением гепатотоксичности свинца является не только увеличение массы печени, но и такие маркеры этого эффекта как снижение

Таблица 1

Некоторые показатели состояния организма крыс, подвергшихся субхроническому воздействию свинца и/или протекторного кальциевого препарата ($X \pm s.e.$)

Показатель	Группы крыс, получавшие:			
	Воду (контроль)	Pb	Pb+Ca	Ca
Начальная масса тела, г	295,50±3,91	297,50±3,27	297,50±3,82	293,50±4,54
Конечная масса тела, г	347,00±7,04	316,50±8,10*	316,50±8,79*	328,50±7,89
Прирост массы тела, %	17,46±2,02	6,87±2,60*	6,50±3,03*	11,95±2,21
Масса правой почки, г	1,05 ±0,03	1,42 ±0,05*	1,34 ±0,06*	1,01 ±0,03
Масса левой почки, г	1,04 ±0,03	1,38 ±0,05*	1,38 ±0,06*	1,31 ±0,31
Масса печени, г	9,30±0,42	12,50±0,42 *	11,12±0,40 *	8,08±0,28*
Масса селезенки, г	0,67±0,03	1,08±0,05	1,12±0,08*	0,64±0,04
Масса сердца, г	1,17±0,04	1,17±0,02	1,19±0,05	1,11±0,03
Масса головного мозга, г	1,92±0,08	1,96±0,03	2,04±0,03	1,94±0,08
Масса правой почки, г/100г веса	0,30 ±0,01	0,45 ±0,01*	0,42 ±0,02*	0,31 ±0,01
Масса левой почки, г/100г веса	0,30 ±0,01	0,44 ±0,01*	0,43 ±0,02*	0,40 ±0,10
Масса печени, г/100 г веса	2,67±0,10	3,98±0,21*	2,78±0,48+	2,46±0,05*
Масса селезенки, г/100 г веса	0,19±0,01	0,34±0,02*	0,28±0,05	0,20±0,01
Масса сердца, г/100г веса	0,34±0,01	0,37±0,01*	0,37±0,01*	0,34±0,01
Масса головного мозга, г/100г веса	0,55±0,02	0,62±0,01*	0,64±0,02*	0,59±0,03
СПП, сек.	15,93±1,10	15,39±1,22	12,66±0,93*	13,76±0,82
Число заглядываний в «норки» в течение 3 мин.	2,80±0,65	2,20±0,57	2,22±0,57	4,60±0,69
Количество пересеченных квадратов в течение 3 мин.	7,90±1,15	4,10±0,87*	6,00±1,66	11,50±2,14
ЧСС, уд/мин	459,95±12,81	434,60±11,04	464,69±6,88+	475,84±9,35
Амплитуда комплекса QRS, мВ	0,58±0,04	0,71±0,06	0,78±0,08*	0,57±0,04
Гемоглобин, г/л	142,40±4,03	109,80±3,57*	100,44±4,77*	142,60±5,74
Гематокрит, %	19,15±0,57	14,89±0,30*	13,81±0,65*	18,99±0,89
Эритроциты, 10 ¹² клеток/л	7,30±0,21	6,66±0,15*	6,36±0,27*	7,14±0,38
Средний объем эритроцита, мкм ³	52,44±0,51	44,77±0,70*	44,09±0,63*	53,34±0,60
Ретикулоциты, ‰	17,10±1,15	85,11±5,07*	63,44±6,10**	19,50±2,84
Лейкоциты, 10 ³ /мкл	8,18±0,36	24,88±2,66*	17,64±1,53**	7,94±0,79
Тромбоциты, 10 ³ /мкл	846,00±36,64	1027,20±55,82*	1014,00±88,79	676,80±76,52

Показатель	Группы крыс, получавшие:			
	Воду (контроль)	Pb	Pb+Ca	Ca
Тромбокрит, %	0,22±0,01	0,43±0,03*	0,18±0,02*	0,22±0,01
Лимфоциты, 10 ³ /мкл	5,98±0,35	13,36±1,15*	10,16±0,91*+	6,04±0,64
Лимфоциты, %	71,90±1,81	67,00±1,68	61,44±3,45*	72,80±1,47
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1,30±0,15	1,20±0,13	1,11±0,11	1,20±0,13
Сегментоядерные нейтрофилы, %	18,90±1,61	24,80±1,56*	29,56±3,38*	18,80±1,62
Моноциты, %	5,30±0,40	5,50±0,31	5,78±0,40	5,20±0,39
Эозинофилы, %	2,60±0,48	1,50±0,31	2,11±0,39	2,00±0,47
Базофилы, %	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00
Активность СДГ, число гранул формазана в 50 лимфоцитах	651,80±27,56	593,40±21,22	604,89±33,90	669,40±24,54
Общий белок в сыворотке крови, г/л	72,13±1,43	58,98±1,24*	60,07±1,07*	76,02±1,05*
Альбумины в сыворотке крови, г/л	38,12±0,66	31,68±0,99*	31,99±0,73*	39,30±0,66
Глобулины в сыворотке крови, г/л	34,01±1,28	27,30±0,89*	28,08±0,81*	36,72±0,76
А/Г индекс	1,13±0,05	1,17±0,06	1,15±0,04	1,07±0,03
Активность АСТ в сыворотке крови, Е/л	80,94±6,59	172,31±29,09*	98,61±7,84+	126,62±17,00*
Активность АЛТ в сыворотке крови, Е/л	64,04±4,04	66,80±10,55	40,10±2,83*+	84,27±13,66
Коэффициент де Ритиса	1,28±0,09	2,64±0,32*	2,50±0,17*	1,58±0,13
ЛДГ в сыворотке крови, Е/л	437,56±94,24	714,40±131,71	408,56±114,32	745,80±67,51*
Холестерин в сыворотке крови, ммоль/л	1,93±0,13	2,12±0,11	2,15±0,13	2,02±0,07
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, ммоль/л	0,83±0,06	0,47±0,07*	0,49±0,05*	0,87±0,07
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови, ммоль/л	0,42±0,08	0,39±0,06	0,42±0,07	0,39±0,03
Триглицериды в сыворотке крови, ммоль/л	1,12±0,11	2,01±0,21*	2,02±0,36*	1,17±0,13
Концентрация Ca ²⁺ в сыворотке крови, ммоль/л	2,54±0,03	2,46±0,04	2,64±0,03*+	2,67±0,04*
Копропорфирин в моче, нмоль/л	88,32±29,80	1505,91±260,60*	1077,29±73,41*	238,86±120,16
δ-АЛК в моче, мкг/мл	8,18±1,15	659,09±92,84*	508,22±45,53*	73,01±65,38
Концентрация Pb в крови, мг/мл	0,00±0,00	0,09±0,01*	0,08±0,01*	0,01±0,01

Примечание:

индексами обозначено статистически значимое отличие * - от группы «Контроль»; + - от группы «Pb» (P<0,05, ANOVA)

содержания общего белка, альбумина и глобулинов в сыворотке крови (при не изменённом индексе А/Г), а также резкое повышение уровня АСТ в ней (с удвоением коэффициента де Ритиса).

Специфичное для свинца токсическое действие на центральную нервную систему широко известно (например, [37-45]). Это позволяет нам гипотетически трактовать как обусловленные его нейротоксичностью даже такие, не специфичные только для неё сдвиги, как увеличение массы головного мозга (небольшое, но при отнесении к массе тела – статистически значимое), небольшое и статистически не значимое ослабление исследовательского поведения при заметном и статистически значимом снижении общей двигательной активности.

Косвенным признаком наличия умеренной гипертрофии сердца может служить увеличение его массы в расчёте на 100 г массы тела. О начальной стадии развития гипертрофии миокарда в этой группе крыс может говорить также значимое увеличение амплитуды комплекса QRS. Как известно, у человека увеличение амплитуды зубца R в левых грудных отведениях (V5, V6), является ЭКГ-признаком гипертрофии миокарда [46].

Наблюдалось также заметное, хотя и статистически не значимое, повышение уровня общего холестерина, резкое и значимое снижение ЛПВП (при фактически не изменённом уровне ЛПНП) и статистически значимое увеличение (почти удвоение!) уровня триглицеридов. Таким образом, в совокупности можно говорить об атерогенных изменениях липидного зеркала крови – одном из вероятных механизмов гипертензивного действия свинца (вдобавок к тем, которые были названы во Введении).¹ Allouch с соавт. [48] не нашли подобных сдвигов, что скорее всего отражает меньшую выраженность интоксикации в их эксперименте, но в литературе встречаются и данные о влиянии свинца на липиды крови, согласующиеся с нашими (например, [49, 50]).

Большинство описанных выше сдвигов наблюдалось в обеих свинец-экспонированных группах и только в этих двух, что является косвенным, но существенным подтверждением причинно-следственной связи между свинцовой экспозицией и этими сдвигами. При этом, однако, по тем показателям, по которым некоторое количественное различие между действием свинца на фоне приёма кальция и без такого приёма было статистически значимым, его знак указывал на ослабление

токсического эффекта, что согласуется со многими литературными и нашими собственными данными о кальций-свинцовом антагонизме [37, 51-59]. Правда, таких показателей оказалось всего 8 (включая непосредственный маркер кальциевой экспозиции – повышение концентрации Ca в сыворотке крови), что позволяет говорить лишь о слабом, хотя и явном, проявлении протекторного действия кальция против выраженного токсического действия свинца.

Результаты гелеэлектрофореза

При электрофоретическом исследовании достоверно установлена более выраженная экспрессия β -тяжелых цепей сердечного миозина (изоформы миозина V3, которая является гомодимером β -МНС) в миокарде сердец крыс после свинцовой экспозиции по сравнению с миокардом сердец крыс Control группы. Так, содержание α -цепей в миокарде животных Control группы составляло $85 \pm 5\%$, β -цепей – $15 \pm 4\%$. При свинцовой интоксикации содержание α -цепей снизилось до $55 \pm 10\%$, β -цепей – увеличилось до $45 \pm 8\%$ ($P < 0,05$).

Замещение значительной части быстрых изоформ сердечного миозина V1 (α - α -гомомеров МНС) более медленными (V3), наряду с морфометрическими и электрокардиографическими данными, указывает на наличие гипертрофии миокарда крыс при субхронической свинцовой интоксикации [60, 61].

Сократимость препаратов миокарда

Параметры сократимости миокарда зависят от степени растяжения саркомеров кардиомиоцитов [62, 63]. Поэтому представляет особый интерес исследовать влияние свинца на зависимость параметров механической активности миокарда от его длины.

Показанные на Рис.1 усреднённые кривые связи «длина – активное напряжение» как для трабекул, так и для папиллярных мышц крыс при свинцовой интоксикации (группа «Pb») расположились в целом ниже таковых для контрольной группы крыс, однако эти различия не были статистически значимыми. В то же время, у трабекул крыс группы «Pb+Ca» показаны достоверно более высокие величины активного напряжения в диапазоне длин $85-95\% L_{MAX}$ по сравнению с препаратами остальных групп (рис. 1А). В препаратах папиллярных мышц не выявлено достоверных различий в величинах активного напряжения между группами животных, независимо от величины длины, хотя кривая связи «длина – активное напряжение» для группы «Ca» легла

¹ Отметим в связи с этим важное заключение, сделанное авторами одного из сравнительно недавних обзоров проблемы свинца и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): «Предполагаемый про-атерогенный эффект, даже если он будет скромным по сравнению с другими общепринятыми факторами риска, окажет значительное влияние на чувствительные группы населения. В связи с этим становится важным исследовать роль и механизмы влияния свинца на развитие атеросклероза и ССЗ» [47].

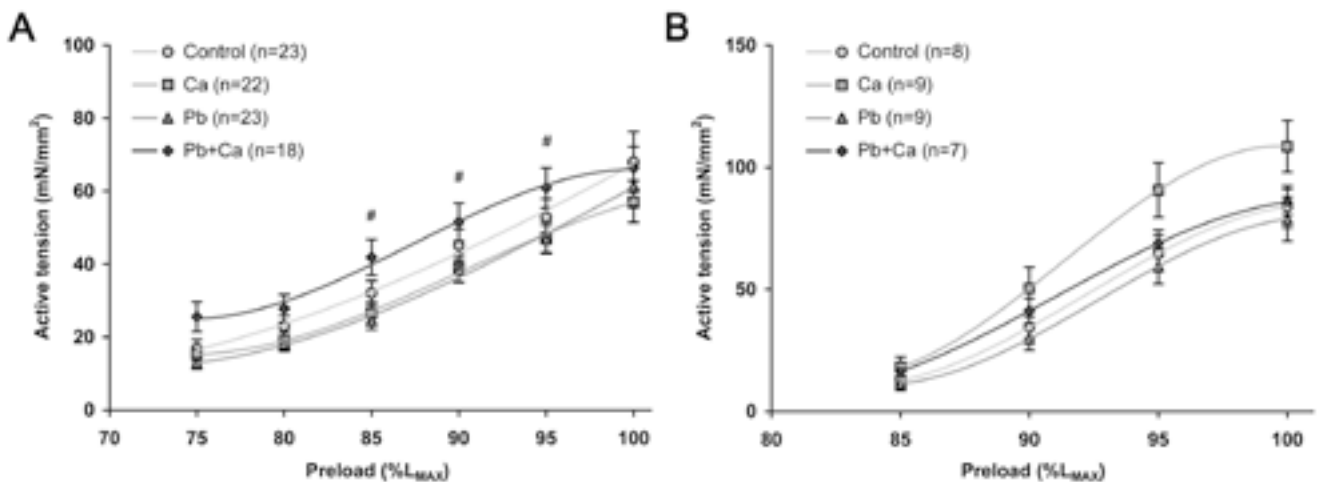


Рис. 1. Усредненные кривые зависимости «длина – активное напряжение», полученные для стационарных изометрических сокращений трабекул (А) и папиллярных мышц (В) правого желудочка самцов крыс Control группы и трех экспериментальных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 1 Гц, температура раствора 30°C. # - различия между группами «Ca» и «Pb+Ca» достоверны при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

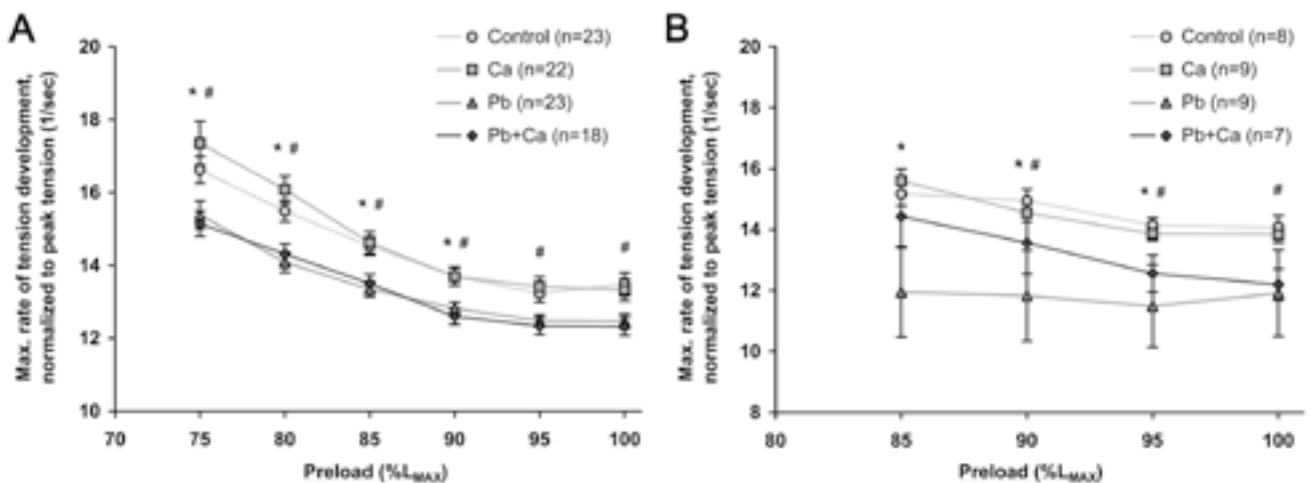


Рис. 2. Усредненные кривые зависимости величины максимальной скорости развития изометрического напряжения, нормированной на амплитуду этого напряжения, от длины, полученные для стационарных изометрических сокращений трабекул (А) и папиллярных мышц (В) правого желудочка самцов крыс Control группы и трех экспериментальных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 1 Гц, температура раствора 30°C. * - различия между группами «Control» и «Pb» достоверны при $P < 0,05$, # - различия между группами «Ca» и «Pb+Ca» достоверны при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

заметно выше кривых для остальных групп (рис. 1В).

В целом, можно говорить об отсутствии выраженного инотропного эффекта свинца во всем диапазоне длин препаратов.

Величины максимальной скорости развития $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ и спада $(-dP/dt)_{max}/P_{max}$ изометрического напряжения, нормированные на амплитуду активного компонента напряжения, в препаратах трабекул и папиллярных мышц всех групп животных снижаются с увеличением длины (рис. 2А и 2В). Исключение составляет эта зависимость для препаратов папиллярных

мышц группы крыс со свинцовой интоксикацией («Pb»), для которых величина $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ ниже, чем для папиллярных мышц всех остальных групп, и не зависит от длины (рис. 2В).

Следствием падения величины $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ у препаратов миокарда крыс с субхронической свинцовой интоксикацией является увеличение времени достижения пика изометрического сокращения (ВДМ) (рис. 3). С увеличением длины отмечается рост ВДМ во всех препаратах всех групп крыс, причем менее крутой в препаратах миокарда крыс со свинцовой интоксикацией. При этом независимо от длины, значение ВДМ

в мышечных препаратах (как трабекул, так и папиллярных мышц) у крыс контрольной группы достоверно меньше, чем у крыс со свинцовой экспозицией (будь то на фоне приёма кальция, будь то без него).

Таким образом, несмотря на слабо выраженные инотропные эффекты свинцовой интоксикации в трабекулах и папиллярных мышцах правого желудочка крыс со свинцовой экспозицией обнаружено существенное увеличение ВДМ изометрического сокращения, в сравнении с крысами без воздействия солей свинца.

При увеличении длины миокарда рост развиваемой активной силы в соответствии с за-

коном Франка-Старлинга, сопровождается нелинейным ростом пассивного (т.е. диастолического) напряжения (рис. 4). Неожиданным оказалось падение величины диастолического напряжения у препаратов трабекул группы «Pb» относительно контрольной группы (рис. 4А, $P < 0,05$). Аналогичное по знаку, хотя и статистически недостаточно значимое межгрупповое различие видно и для папиллярных мышц. Такое расположение кривых «длина – диастолическое напряжение» свидетельствует о некотором снижении жесткости препаратов трабекул крыс группы «Pb» по сравнению с препаратами остальных групп (рис. 4А).

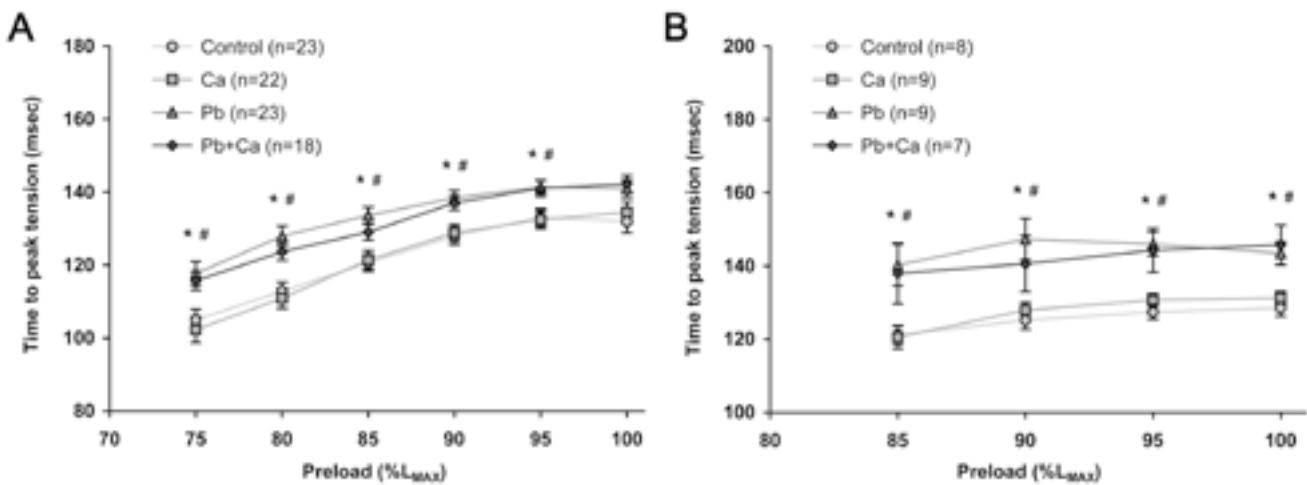


Рис. 3. Усредненные кривые зависимости времени достижения пика изометрического сокращения (ВДМ) от длины, полученные для стационарных изометрических сокращений трабекул (А) и папиллярных мышц (В) правого желудочка самцов крыс Control группы и трех экспериментальных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 1 Гц, температура раствора 30°C. * – различия между группами «Control» и «Pb» достоверны при $P < 0,05$, # – различия между группами «Ca» и «Pb+Ca» достоверны при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

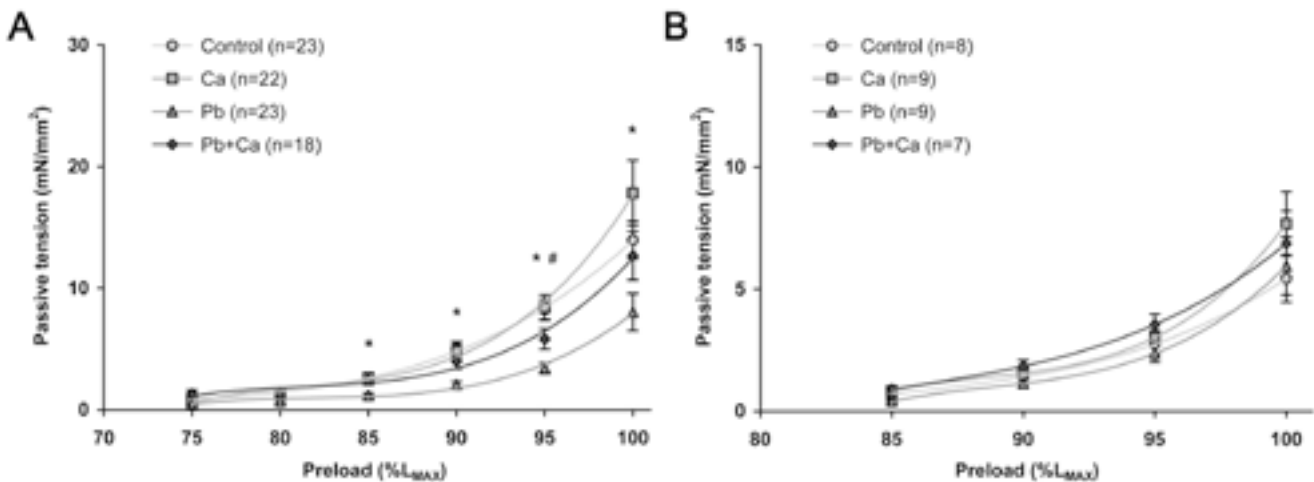


Рис. 4. Усредненные кривые зависимости «длина – пассивное напряжение», полученные для трабекул (А) и папиллярных мышц (В) правого желудочка самцов крыс Control группы и трех экспериментальных групп (обозначения даны в легенде, в скобках указано число препаратов). Частота стимуляции 1 Гц, температура раствора 30°C. * – различия между группами «Control» и «Pb» достоверны при $P < 0,05$, # – различия между группами «Ca» и «Pb+Ca» достоверны при $P < 0,05$ (U-критерий Манна-Уитни).

Таким образом, при уверенно выраженной, но несомненной и при том полисистемной свинцовой интоксикации нами не было обнаружено достоверных изменений силы изометрических сокращений изолированных трабекул и папиллярных мышц правого желудочка. Относительное сохранение угла наклона кривых связи «длина – активное напряжение» во всех группах животных свидетельствует о неизменной чувствительности контрактильных и регуляторных белков к изменению длины кардиомиоцитов.

В наших экспериментах во всех группах препаратов трабекул величина роста $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ и спада $(-dP/dt)_{max}/P_{max}$ изометрического напряжения падала с увеличением длины (рис. 2). В контрольной группе и в группе крыс, получавших только кальций-содержащий препарат, во всем диапазоне длин максимальные значения развития $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ и спада $(-dP/dt)_{max}/P_{max}$ изометрического напряжения были выше, чем в группах крыс, подвергавшихся воздействию свинца. При падении $(+dP/dt)_{max}/P_{max}$ в препаратах трабекул правого желудочка крыс со свинцовой экспозицией, сохранение величины максимальной силы по сравнению с контрольной группой достигается за счет достоверного увеличения ВДМ, особенно на малых длинах (рис. 3). Нами найдено, что значения ВДМ в абсолютных единицах возрастают с увеличением длины препарата во всех группах крыс в отличие от результатов, полученных Fioresi et al. [28].

Известно, что временной ход развития и спада напряжения в изометрическом сокращении определяется двумя основными детерминантами – соотношением изоформ миозинов и скоростями процессов, участвующих в кальциевой регуляции сокращений [64, 65]. Полученные нами данные об изменении соотношения быстрых и медленных изоформ миозинов являются существенным аргументом в пользу развития гипертрофии миокарда в ответ на субхроническую свинцовую интоксикацию организма. В любом случае увеличение количества медленных изоформ миозина хорошо согласуется с обнаруженными нами изменениями скоростных и временных характеристик изометрических сокращений препаратов миокарда крыс и частично объясняет эти изменения. Также стоит отметить, что отсутствие инотропного эффекта свинца в наших экспериментах на мышечных препаратах находится в хорошем соответствии с тем, что изометрические силы, развиваемые изоформами V1 и V3 крысы, не различаются [66].

Таким образом, исходя из наших данных, можно допустить, что сократительные белки были одной из мишеней токсического действия свинца на сердечно-сосудистую систему.

Ранее никем не описанным результатом оказалось уменьшение длинозависимого прироста величины диастолического механического напряжения, развиваемого мышечным препаратом крысы, подвергавшейся воздействию свинца (статистически значимое только для препаратов трабекул, рис.4). Этот эффект не может объясняться возможной гипертрофией, поскольку гипертрофия миокарда сама по себе способствует скорее увеличению жесткости [67]. Следовательно, субхроническое действие свинца должно вовлекать некий дополнительный механизм, который независимо от наличия или отсутствия гипертрофии вызывает уменьшение жесткости.

Показано, что связь пассивной жесткости с титином в трабекулах крыс может модулироваться ионами кальция [68-70]. Установленное рядом автором [26-29] возможное частичное замещение ионов кальция свинцом в кардиомиоцитах при свинцовой интоксикации может приводить к снижению вклада кальция в жесткость титина.

Показано, что при активации адренэргической системы активируется протеинкиназа А, которая фосфорилирует изоформу титина N2B, что приводит к падению жесткости кардиомиоцитов крыс [71].

Некоторое различие в полученных результатах влияния свинца на папиллярные мышцы и трабекулы правого желудочка можно объяснить неодинаковостью нагрузок в сердечном цикле, испытываемых пристеночными трабекулами и папиллярными мышцами, удерживающими трёхстворчатый клапан.

Воздействие ионов свинца на организм, помимо конкурентных отношений с ионами кальция, сопровождается многими эффектами, которые полностью не похожи на эффекты кальция, и поэтому токсикодинамику ионов Pb^{2+} нельзя объяснить исключительно взаимодействием с ионами Ca^{2+} [72].

Интерпретация биомеханических данных, полученных для изолированных изометрически сокращающихся препаратов миокарда, с большой осторожностью возможна лишь в отношении фазы изометрического напряжения одиночного цикла сердца, даже учитывая доказанное подобие параметров сократимости изолированных препаратов миокарда и миокарда целостного сердца [73].

Заключение. В проведенном нами эксперименте достоверно установлено выраженное токсическое действие субхронической экспозиции к свинцу в использованной дозировке, сублетальной на системно-организменном уровне. Наряду с этим, изменения сократительной функции миокарда, оцененной детальнее, чем кем-либо ранее, на изолированных мышечных препаратах как трабекул стенки правого желудочка, так и папилляр-

ных мышц оказались относительно скромными, хотя и не вызывающими сомнения.

Впервые при одновременном исследовании препаратов папиллярных мышц и трабекул правого желудочка из одного и того же сердца было показано, что при свинцовой интоксикации:

- наряду с падением изометрических сокращений стабилизация амплитуды силы обеспечивается за счет увеличения времени достижения максимального значения силы, особенно на малых длинах;

- максимальная величина скорости развития силы препаратов папиллярных мышц группы крыс со свинцовой интоксикацией («Pb») меньше, чем у всех папиллярных мышц крыс остальных групп, и не зависит от длины;

- имеет место падение величины пассивного (диастолического) механического напряжения;

- происходит замещение значительной части быстрых изоформ сердечного миозина V1 (α - α -гомомера МНС) более медленными (V3 – β - β -гомомера МНС);

- показано умеренное кардиопротекторное действие кальций-содержащей добавки к рациону

крыс для трабекул миокарда в физиологическом диапазоне длин мышцы.

Рассматривая полученные нами экспериментальные результаты в совокупности, и учитывая опубликованные экспериментальные и эпидемиологические данные других исследователей, можно предположить, что в актуальных условиях профессиональной и экологически обусловленной свинцовой нагрузки организма человека повышенный риск ССЗ связан не только с повышением артериального давления, но и с нарушениями сократительной активности сердечной мышцы. Однако для того, чтобы судить, в какой мере эти нарушения вторичны (в частности, связаны с гипертрофией миокарда, обусловленной гипертензией) или первичны, как и для обоснования непротиворечивых гипотез о наиболее вероятных механизмах такой первичной кардиотоксичности свинца необходимы дополнительные исследования при его воздействии как *in vivo*, так и *in vitro*.

Работа была частично выполнена в рамках тем ИИФ УрО РАН № ААА-А18-118020590031-8 и № АААА-А18-118020590135

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

1. Glenn B.S., Stewart W.F., Links J.M., Todd A.C., Schwartz B.S. The longitudinal association of lead with blood pressure. *Epidemiol.* 2003; 14: 30-36.
2. Glenn B.S., Bandeen-Roche K., Lee B.K., Weaver V.M., Todd A.C., Schwartz B.S. Changes in systolic blood pressure associated with lead in blood and bone. *Epidemiol.* 2006; 17: 538-544.
3. Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K., Rothenberg S.J. Lead exposure and cardiovascular disease—a systematic review. *Environ. Health Perspect.* 2007; 115: 472-482.
4. Fiorini J., Ribeiro R.F., Silveira E.A., Padilha A.S., Vescovi M.V., de Jesus H.C. et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. *PLoS One.* 2011; 6(2): e17117.
5. World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. Geneva: WHO Food Additives Series; 2011: No. 64.
6. Gidlow D.A. Lead toxicity. *Occup. Med.* 2015; 65(5): 348-356.
7. Yang W.Y., Zhang Z.Y., Thijs L., Cauwenberghs N., Wei F.F., Jacobs L. et al. Left Ventricular Structure and Function in Relation to Environmental Exposure to Lead and Cadmium. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6(2): pii:e004692.
8. Silveira E.A., Siman F.D., de Oliveira F.T., Vescovi M.V., Furieri L.B., Lizardo J.H. et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. *Free Radic. Biol. Med.* 2014; 67: 366-376.
9. Simões M.R., Ribeiro Júnior R.F., Vescovi M.V., de Jesus H.C., Padilha A.S., Stefanon I. et al. Acute lead exposure increases arterial pressure: role of the renin-angiotensin system. *PLoS One.* 2011; 6: e18730.
10. Vaziri N.D., Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2011; 31(1-3): 189-196.
11. Carmignani M., Volpe A.R., Boscolo P., Qiao N., Di Giacchino M., Grilli A. et al. Catecholamine and nitric oxide systems as targets of chronic lead exposure in inducing selective functional impairment. *Life Sci.* 2000; 68: 401-415.
12. Khalil-Manesh F., Gonick H.C., Weiler E.W., Prins B., Weber M.A., Purdy R.E. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 723-729.
13. Трахтенберг И.М., Лубянова И.П., Альпятина Е.Л. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Therapia.* 2010; 07-08(49): 36-39. / Trakhtenberg I.M., Lubyanova I.P., Apykhina E.L. Lead and iron as man-made chemical pollutants in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Therapia.* 2010; 07-08(49): 36-39 (in Russian).
14. Carmignani M., Boscolo P., Poma A., Volpe A.R. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. *Immunopharmacol.* 1999; 44: 105-110.
15. Staessen J.A., Roels H., Fagard R. Lead exposure and conventional and ambulatory blood pressure: a prospective population study. *Phoe Cad. Investigators. JAMA.* 1996; 275: 1563-1570.
16. Nawrot T.S., Thijs L., Den Hond E.M., Roels H.A., Staessen J.A. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and lead: a metaanalysis. *J. Hum. Hypertens.* 2002; 16: 123-131.
17. Staessen J.A., Lauwerys R.R., Buchet J.P., Bulpitt C.J., Rondia D., Vanrenterghem Y. et al. Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. The Cadmibel Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 151-156.
18. Chao S.H., Suzuki Y., Zysk J.R., Cheung W.Y. Activation of calmodulin by various metal cations as a function of ionic radius. *Mol. Pharmacol.* 1984; 26(1): 75-82.
19. Chao S.H., Bu C.-H., Cheung W.Y. Activation of troponin C by Cd²⁺ and Pb²⁺. *Arch. Toxicol.* 1990; 64: 490-496.
20. Richardt G., Federolf G., Habermann E. Affinity of heavy metal ions to intracellular Ca²⁺-binding proteins. *Biochem. Pharmacol.* 1986; 35(8): 1331-1335.
21. Markovac J., Goldstein G.W. Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C. *Nature.* 1988; 334: 71-73.
22. Williams B.J., Griffith W.H. 3rd, Albrecht C.M., Pirch J.H., Hejtmancik M.R.Jr. Effects of chronic lead treatment on some cardiovascular responses to norepinephrine in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1977; 40: 407-413.
23. Kopp S.J., Barany M., Erlanger M., Perry E.F., Perry H.M. The influence of chronic low-level cadmium and/or lead feeding on myocardial contractility related to phosphorylation of cardiac myofibrillar proteins. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1980; 54: 48-56.
24. Kopp S.J., Perry H.M.Jr., Glonek T., Erlanger M., Perry E.F., Barany M. et al. Cardiac physiologic-metabolic changes after chronic low-level heavy metal feeding. *Am. J. Physiol.* 1980; 239: H22-30.
25. Prentice R.C., Kopp S.J. Cardiotoxicity of lead at various perfusate calcium concentrations: functional and metabolic responses of the perfused rat heart. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1985; 81: 491-501.
26. Vassallo D.V., Lebach E.C., Moreira C.M., Wiggers G.A., Stefanon I. Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2008; 41: 789-795.
27. Fiorese M., Furieri L.B., Simões M.R., Ribeiro R.F.Jr., Meira E.F., Fernandes A.A. et al. Acute exposure to lead increases myocardial contractility independent of hypertension development. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2013; 46: 178-185.
28. Fiorese M., Simões M.R., Furieri L.B., Broseghini-Filho G.B., Vescovi M.V., Stefanon I. et al. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. *PLoS One.* 2014; 9(5): e96900.
29. Silva M.A., de Oliveira T.F., Almenara C.C., Broseghini-Filho G.B., Vassallo D.V., Padilha A.S. et al. Exposure to a Low Lead Concentration Impairs Contractile Machinery in Rat Cardiac Muscle. *Biol. Trace Elem. Res.* 2015; 167: 280-287.
30. Linke W.A., Rudy D.E., Centner T., Gautel M., Witt C., Labeit S. et al. I-band titin in cardiac muscle is a three-element molecular spring and is critical for maintaining thin filament structure. *J. Cell Biol.* 1999; 146: 631-644.
31. Freiburg A., Trombitas K., Hell W., Cazorla O., Fougereousse F., Centner T. et al. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circ Res.* 2000; 86: 1114-1121.
32. Fujita H., Labeit D., Gerull B., Labeit S., Granzier H.L. Titin isoform-dependent effect of calcium on passive myocardial tension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H2528-H2534.
33. Sarantis I., Papanastopoulos P., Manousi M., Baikoussis N.G., Apostolakis E. The cytoskeleton of the cardiac muscle cell. *Hellenic J. Cardiol.* 2012; 53(5): 367-79.
34. Reiser P.J., Kline W.O. Electrophoretic separation and quantitation of cardiac myosin heavy chain isoforms in eight mammalian species. *Am. J. Physiol.* 1998; 284 (3 Pt 2): H1048-H1053.
35. Farkhondeh T., Boskabady M.H., Kohi M.K., Sadeghi-Hashjin G., Moïn M. Lead exposure affects inflammatory mediators, total and differential white blood cells in sensitized guinea pigs during and after sensitization. *Drug Chem. Toxicol.* 2014; 37(3): 329-335.
36. Al Momen A. Thrombocytosis secondary to chronic lead poisoning. *Platelets.* 2010; 21(4): 297-299.
37. Rius R.A., Govoni S., Trabucchi M. Regional modification of brain calcium antagonist binding after *in vivo* chronic lead exposure. *Toxicol.* 1986; 40(2): 191-197.
38. Bressler J.P., Goldstein G.W. Mechanisms of lead neurotoxicity. *Biochem. Pharmacol.* 1991; 41: 479-484.
39. Adonaylo V.N., Oteiza P.I. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain. *Toxicol.* 1999; 135(2-3): 77-85.
40. Ma T., Chen H.H., Ho I.K. Effects of chronic lead (Pb) exposure on neurobehavioral function and dopaminergic neurotransmitter receptors in rats. *Toxicol. Lett.* 1999; 105(2): 111-21.
41. Nehru B., Sidhu P. Behavior and neurotoxic consequences of lead on rat brain followed by recovery. *Biol. Trace Elem. Res.* 2001; 84(1-3): 113-121.
42. NourEddine D., Miloud S., Abdelkader A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in the rat brain. *Toxicol.* 2005; 207(3): 363-368.

43. Deveci E. Ultrastructural effects of lead acetate on brain of rats. *Toxicol. Ind. Health*. 2006; 22(10): 419-22.
44. Sanders T., Liu Yi., Buchner V., Tchounwou P.B. Neurotoxic Effects and Biomarkers of Lead Exposure: A Review. *Rev. Environ. Health*. 2009; 24(1): 15-45.
45. Mason L.H., Harp J.P., Han D.Y. Pb Neurotoxicity: Neuropsychological Effects of Lead Toxicity. *BioMed. Res. Int*. 2014; 2014: 840547, 8 pages.
46. Kusumoto F., Bemath P. ECG interpretation for everyone: an on-the-spot guide. Wiley-Blackwell. 2012; <https://doi.org/10.1002/9781119962168>
47. Sharma P., Purohit P. Lead Exposure Exacerbates Cardiovascular Risk. *Ind. J. Clin. Biochem*. 2014; 29(2): 117-118.
48. Allouche L., Hamadouche M., Touabti A., Khenouf S. Effect of Long-term Exposure to Low or Moderate Lead Concentrations on Growth, Lipid Profile and Liver Function in Albino Rats. *Advan. Biol. Res.* 2011; 5(6): 339-347.
49. Tarugi P., Calandra S., Borella P., Vivoli G.F. Heavy metals and experimental atherosclerosis. Effect of lead intoxication on rabbit plasma lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1982; 45(2): 221-234.
50. Skoczyńska A., Smolik R., Jeleni M. Lipid abnormalities in rats given small doses of lead. *Arc. Toxicol.* 1993; 67(3): 200-204.
51. Barton J.C., Conrad M.E., Harrison L., Nuby S. Effects of calcium on the absorption and retention of lead. *J. Lab. Clin. Med.* 1978; 91(3): 366-376.
52. Bogden J.D., Gertner S.B., Christakos S., Kemp F.W., Yang Z., Katz S.R. et al. Dietary calcium modifies concentrations of lead and other metals and renal calbindin in rats. *J. Nutr.* 1992; 122(7): 1351-1360.
53. Varnai V.M., Piasek M., Blanusa M., Sarić M.M., Simić D., Kostial K. Calcium supplementation efficiently reduces lead absorption in suckling rats. *Pharmacol. Toxicol.* 2001; 89(6): 326-30.
54. Привалова Л.И. Свинец и его соединения. В кн.: Филлов В.А., Мусийчук Ю.И., Москвин А.В., Ивин Б.А., ред. Вредные вещества в окружающей среде. Элементы I-IV групп периодической системы и их неорганические соединения. СПб.: Профессионал; 2005: 400-27 / Privalova, L.I. Lead and its compounds, in: Philov, V.A., Musiychuk, Yu.I., Moskvina, A.V., Ivin, B.A. (Eds.), Harmful substances in the environment. Elements of groups I-IV of the periodic table and their inorganic compounds. St. Petersburg: Professional; 2005: 400-27 (in Russian).
55. Katsnelson B. A., Makeev O. H., Kochneva N. I., Privalova L. I., Degtyareva T. D., Minin V. V. et al. Testing a set of bioprotectors against the genotoxic effect of a combination of ecotoxins. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2007; 13(3-4): 251-264.
56. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S. V., Malykh O.L., Gurvich V.B., Voronin S.A. et al. Lead and Childhood: Risks and their Management (The Middle Urals Experience). *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2008; 14(3): 3-25.
57. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kuzmin S.V., Degtyareva T.D., Soloboyeva J.I. Biological prophylaxis of adverse health effects caused by environmental and occupational impacts - theoretical premises, experimental and field testing, practical realization. *Cent. Eur. J. Occup. Environ. Med.* 2009; 15(1-2): 35-51.
58. Katsnelson B.A., Privalova L.I., Kireyeva Ye.P., Yerenko O.S., Sutunkova M.P., Valamina I.E. et al. Combined subchronic fluoride-lead intoxication and its attenuation with the help of a complex of bioprotectors. *Med. Lav.* 2012; 103(2): 146-159.
59. Savchenko O.V., Sgrebneva M.N., Kiselev V.I., Khotimchenko Y.S. Lead removal in rats using calcium alginate. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2015; 22(1): 293-304.
60. Gorza L., Mercadier J.J., Schwartz K., Thornell L.E., Sartore S., Schiaffino S. Myosin Types in the Human Heart. An Immunofluorescence Study of Normal and Hypertrophied Atrial and Ventricular Myocardium. *Circ. Res.* 1984; 54: 694-702.
61. Hirzel H.O., Tuchschnid C.R., Schneider J., Krayenbuehl H.P., Schaub M.C. Relationship between myosin isoenzyme composition, hemodynamics, and myocardial structure in various forms of human cardiac hypertrophy. *Circ. Res.* 1985; 57: 729-740.
62. DeTombe P.P., Mateja R.D., Tachampa K., AitMou Y., Farman G.P., Irving T.C. Myofibrillar length dependent activation. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010; 48: 851-858.
63. Allen D.G., Kentish J.C. The cellular basis of the length-tension relation in cardiac muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1985; 17: 821-840.
64. Sugiura S., Kobayakawa N., Fujita H., Yamashita H., Mornomura S., Chaen S. et al. Comparison of unitary displacements and forces between 2 cardiac myosin isoforms by the optical trap technique. Molecular basis for cardiac adaptation. *Circ. Res.* 1998; 82: 1029-1034.
65. Morgan J.P., Chesebro J.H., Pluth J.R., Puga F.J., Schaff H.V. Intracellular calcium transients in human working myocardium as detected with aequorin. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 3: 410-418.
66. Fitzsimons D.P., Patel J.R., Moss R.L. Aging dependent depression in the kinetics of force development in rat skinned myocardium. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 1511-1519.
67. Krüger M., Linke W.A. Titin-based mechanical signalling in normal and failing myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2009; 46: 490-498.
68. Stuyvers B.D., Miura M., Jin J.P., ter Keurs H.E. Ca(2+)-dependence of diastolic properties of cardiac sarcomeres: involvement of titin. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 1998; 69: 425-443.
69. Linke W.A. Titin Gene and Protein Functions in Passive and Active Muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 2018; 80: 389-411.
70. Linke W.A., Hamdani N. Gigantic Business Titin Properties and Function Through Thick and Thin. *Circ Res.* 2014; 114: 1052-1068.
71. Yamasaki R., Wu Y., McNabb M., Greaser M., Labeit S., Granzier H. Protein Kinase A Phosphorylates Titin's Cardiac-Specific N2B Domain and Reduces Passive Tension in Rat Cardiac Myocytes. *Circ Res.* 2002; 90: 1181-1188.
72. Simons T. Cellular interactions between lead and calcium. *Br. Med. Bull.* 1986; 42: 431-434.
73. Elzinga G., Westerhof N. How to quantify pump function of the heart. The value of variables derived from measurements on isolated muscle. *Circ. Res.* 1979; 44: 303-308.

B.A. Katsnelson¹, Yu.L. Protsenko², S.V. Klinova¹, O.N. Lookin², A.A. Balakin², L.V. Nikitina², L.B. Katsnelson², O.P. Gerzen², I.A. Minigalieva¹, L.I. Privalova¹, V.B. Gurvich¹, M.P. Sutunkova¹

EFFECTS OF SUBCHRONIC LEAD INTOXICATION ON THE MYOCARDIUM CONTRACTILITY OF RATS

¹The Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 620014, Ekaterinburg, Russian Federation

²Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 620049, Ekaterinburg, Russian Federation

While it is known that chronic lead intoxication in humans induces arterial hypertension and thus can lead to some secondary disturbances of heart function, possible effects of this intoxication on myocardium contractility has never been proved. In our experiments outbred male rats were repeatedly injected IP with sub-lethal doses of lead acetate 3 times a week during 5 weeks. They developed an explicit even if moderate lead intoxication characterized by typical hematological and some other features. Next day after the last injection the heart of each animal was excised, and trabecules and papillary muscles from right ventricle were used for modeling *in vitro* isometric regimes of contraction-relaxation cycle. Several well-established parameters of this model proved to be changed as compared with preparations taken from hearts of healthy control rats. Against the background of *in vivo* calcium treatment both systemic and cardiotoxic effects of lead were somewhat attenuated. For the first time we showed that at subchronic intoxication with lead the myocardial preparations in a wide range of lengths react with decrease in their time and speed parameters of isometric contraction while keeping its amplitude, and with decrease in the passive stiffness of the trabecules. Features of the reaction of different structures of the heart and the shifting of isomyosin ratio to the slow isoform were demonstrated. Mechanistic and toxicological inferences from the results obtained are discussed.

Keywords: lead intoxication, myocardial contractility, myosin isoforms.

Материал поступил в редакцию 26.06.2018 г.

УДК 615.2 : 57.02

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СУБЪЕДИНИЦ ГАМКА-РЕЦЕПТОРА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КЛОФЛУБИЦИНА

О.В. Варламова¹, А.В. Бабкин¹,
И.С. Бердинских¹, А.К. Назаров¹,
А.С. Садовникова¹, А.С. Никифоров²

¹ФГУП «НЦ «Сигнал», 107014, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, 195043, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье представлены результаты определения уровня экспрессии (УЭ) генов, кодирующих субъединицы ГАМК-рецептора *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2* в гиппокампе крыс через 24 часа после однократного внутримышечного введения антагониста хлор-ионного канала ГАМК-рецептора клофлубицина в дозах ЛД₂₅, ЛД₄₀, ЛД₅₀ и ЛД₇₅. Выявлено, что клофлубицин не влиял на УЭ гена *GABRG2*. Наряду с этим УЭ гена *GABRA1* после введения клофлубицина в дозе ЛД₄₀ увеличивался в 7,5; ЛД₅₀ – в 7,0; ЛД₇₅ – в 5,0 раз. УЭ гена *GABRB2* также увеличивался в 3,6 раза после введения клофлубицина в дозе ЛД₅₀ и в 2,6 раза после введения в дозе равной ЛД₇₅. Предполагается, что увеличение экспрессии генов *GABRA1* и *GABRB2* у крыс после введения клофлубицина в дозах выше ЛД₂₅ является компенсаторной реакцией организма на воздействие физиологически активного вещества (ФАВ), а субъединицы, кодируемые этими генами $\alpha 1$ и $\beta 2$ соответственно, включены в механизм развития судорожного эффекта.

Ключевые слова: Клофлубицин, ГАМК-рецептор, уровень экспрессии, ген, *GABRA1*, *GABRB2*, *GABRG2*.

Введение: ГАМК-рецепторный комплекс состоит из пяти полипептидных субъединиц и хлор-ионного канала. Каждая из субъединиц принадлежит к определенному семейству, которое делится на подтипы ($\alpha 1$ - $\alpha 6$; $\beta 1$ - $\beta 3$; $\gamma 1$ - $\gamma 3$; δ ; ϵ ; π ; θ). В норме при взаимодействии молекул гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) с рецептором постсинаптической мембраны происходит изменение конформации хлор-ионного канала, в результате которого ионы хлора начинают свободно проникать внутрь клетки. Накопление ионов хлора внутри клетки приводит к гиперполяризации мембраны, и вследствие этого к понижению возбудимости нейронов [1]. Рецепторы ГАМК расположены в основном в головном мозге, где наиболее распространенным вариантом комбинации субъединиц является $\alpha 1\beta 2\gamma 2$, которые кодируются генами *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2* соответственно [2].

Высокая значимость ГАМК-ергической нейротрансмиссии в регуляции жизнедеятельности организма млекопитающих определяет возрастающий интерес к ФАВ, влияющим на ее актив-

ность. Одним из таких веществ является клофлубицин.

Клофлубицин входит в группу антагонистов хлор-ионных каналов рецепторов ГАМК и необратимо блокирует тормозную ГАМК-ергическую нейромедиацию. Его применение в качестве инсектицида и родентицида может приводить к отравлениям [3].

Известно, что интоксикации, вызываемые необратимыми ГАМК-литиками, в том числе клофлубицином, вызывают приступы судорог, которые плохо поддаются лечению [1]. Особенностью отравления необратимыми ГАМК-литиками является то, что признаки интоксикации характеризуются медленным развитием судорожного синдрома (в течение нескольких часов), а интенсивность судорог нарастает постепенно, приводя к развитию финального опистотонуса и гибели животных [2]. Терапия противосудорожными препаратами при отравлении необратимыми ГАМК-литиками малоэффективна [2].

Введение некоторых ФАВ приводит к изменению транскрипции генов, продукты которых

Варламова Ольга Вячеславовна (Varlamova Olga Vyacheslavovna), младший научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал», 107014, г. Москва, Lyolisik@mail.ru
Бабкин Александр Владимирович (Babkin Aleksandr Vladimirovich), кандидат биологических наук, заведующий лабораторией ФГУП «НЦ «Сигнал»
Бердинских Ирина Сергеевна (Berdinskih Irina Sergeevna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал»
Назаров Андрей Константинович (Nazarov Andrej Konstantinovich), научный сотрудник ФГУП «НЦ «Сигнал»
Садовникова Анастасия Сергеевна (Sadovnikova Anastasiya Sergeevna), лаборант ФГУП «НЦ «Сигнал»
Никифоров Александр Сергеевич (Nikiforov Aleksandr Sergeevich), доктор биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ

участвуют во взаимодействии с данными веществами. Такие изменения можно выявить, определив уровень экспрессии генов в тканях-мишенях. На данный момент в литературе есть несколько примеров значительного изменения уровня экспрессии генов, кодирующих субъединицы ГАМКа-рецептора после формирования судорожного синдрома [4-9].

Однако до настоящего времени остается неизученным вопрос влияния клофлуцидина на изменение уровня экспрессии генов ГАМКа-рецептора. Возможно, данное исследование поможет также внести вклад в понимание более точного механизма взаимодействия неконкурентных антагонистов хлор-ионного канала ГАМКа-рецептора с его субъединицами.

В связи с этим целью данного исследования являлось изучение уровня экспрессии генов *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2*, кодирующих субъединицы $\alpha 1$, $\beta 2$, $\gamma 2$ ГАМКа-рецептора после введения клофлуцидина.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена в соответствии с Национальными и Международными правилами работы с лабораторными животными. Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-240 г, содержащихся в условиях вивария. За 12 часов до начала эксперимента животных не кормили. Для достижения поставленной цели крысам однократно, внутримышечно вводили клофлуцидин в дозах ЛД₂₅ (n=150), ЛД₄₀ (n=12), ЛД₅₀ (n=36) и ЛД₇₅ (n=150). Контрольной группе крыс вводили растворитель (n=22).

Степень судорожной активности оценивали по пятибалльной шкале и регистрировали время наступления той или иной стадии отравления [10]. Через одни сутки после введения клофлуцидина у выживших крыс отобрали образцы тканей гиппокампа, и выделяли РНК с использованием реагентов «ExtractRNA» (Евроген, Россия). После выделения РНК обрабатывали ДНКазой «DNase I» (Thermo Scientific, США).

С помощью обратной транскриптазы «High capacity cDNA revertase transcription kit» (Applied Biosystems, США) на основе РНК была синтезирована кДНК. Далее с помощью ПЦР в реальном времени с использованием коммерческих праймеров и зондов «TaqMan Gene Expression Assays» (Applied Biosystems, США) определяли уровень экспрессии генов *GABRA1*, *GABRB2* и *GABRG2* относительно референсного гена 18S рРНК на амплификаторе QuantStudio 12K flex (Applied Biosystems, США).

Для определения относительного количества кДНК, соответствующего относительному количеству мРНК, использовали разведения пулированных исследуемых образцов, при помощи которых осуществлялось построение калибровочных кривых. Показатель УЭ гена определя-

ли относительно референсного гена 18S рРНК по следующей формуле:

$$УЭ = \frac{\text{количество мРНК определяемого гена}}{\text{количество мРНК гена 18S рРНК}} \times 100\%,$$

где УЭ – относительный уровень экспрессии гена [11].

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрического критерия Крускала-Уоллиса, критерия Дана для множественного сравнения и коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. В таблице 1 представлены результаты оценки развития признаков интоксикации после введения крысам клофлуцидина в разных дозах.

Показано, что время наступления судорог различной степени обратно пропорционально вводимой дозе клофлуцидина. Чем выше вводимая доза, тем раньше наступала каждая из степеней судорожной активности и большее количество животных достигало мощных клонико-тонических судорог.

В результате проведенных исследований было установлено, что УЭ гена *GABRA1* у крыс через одни сутки после введения клофлуцидина в дозах ЛД₄₀, ЛД₅₀ и ЛД₇₅ статистически значимо отличается от контрольных животных (рис. 1).

Из данных, представленных на рисунке 2 видно, что с повышением дозы отмечается тенденция к увеличению УЭ гена *GABRA1*. После введения клофлуцидина в дозе ЛД₄₀ УЭ гена *GABRA1* увеличивается в 7,5 раз; ЛД₅₀ – в 7,0 раз, а при введении ЛД₇₅ – в 5,0 раз соответственно. Коэффициент корреляции (R_s) УЭ и дозы клофлуцидина составляет 0,7 при $p < 0,05$, что свидетельствует о сильной связи между этими двумя характеристиками.

При исследовании УЭ гена *GABRB2* статистически значимые различия по сравнению с контрольными животными регистрировали через 1 сутки после введения клофлуцидина в дозах ЛД₅₀ и ЛД₇₅ (рис. 2). После введения клофлуцидина в дозе ЛД₅₀ УЭ гена *GABRB2* увеличился в 3,6 раза, ЛД₇₅ – в 2,6 раза соответственно. Коэффициент корреляции (R_s) УЭ гена *GABRB2* с дозой клофлуцидина составляет 0,56 при $p < 0,05$.

Анализ УЭ гена *GABRG2* в гиппокампе крыс после введения клофлуцидина на разных дозах выявил, что данный показатель значимо не отличается от контрольных животных (рис. 3).

Из полученных результатов следует, что в гиппокампе крыс через одни сутки после введения клофлуцидина УЭ генов *GABRA1* (ЛД₄₀, ЛД₅₀ и ЛД₇₅), *GABRB2* (ЛД₅₀ и ЛД₇₅) увеличивался и не изменялся для гена *GABRG2*.

На рисунке 4 представлены значения УЭ генов *GABRA1* и *GABRB2* в каждой группе. После

Таблица 1

Развитие признаков интоксикации при внутримышечном введении клофлубицина крысам
в дозах ЛД₂₅ – ЛД₇₅

Степень судорожной активности	Среднее время наступления (M±SD), мин (n; %)			
	ЛД ₂₅ (n=150)	ЛД ₄₀ (n=12)	ЛД ₅₀ (n=36)	ЛД ₇₅ (n=150)
1-2	миоклонические вздрагивания головы или туловища, тризм жевательных мышц, клонические судороги передних конечностей, мелкий тремор			
	43,2±16,7 (n=150; 100 %)	36,0±8,0 (n=12; 100 %)	31,0±9,0 (n=36; 100 %)	23,5±8,2 (n=150; 100 %)
3-4	подъем на задние конечности, крупный тремор, клонические судороги всего тела			
	151,2±79,4 (n=116; 77,3 %)	85,0±25,0 (n=12; 100 %)	70,0±28,0 (n=36; 100 %)	46,4±25,7 (n=150; 100 %)
5	мощные клонико-тонические судороги, судороги в боковом положении, опистотонус, судороги типа «дикий бег»			
	508,9±235,4 (n=20; 13 %)	300,0±60,0 (n=3; 25%)	250,0±60,0 (n=22; 61 %)	214,0±100,0 (n=49; 32 %)

Примечание - n - количество животных; % животных от общего числа в группе

введения клофлубицина в дозах ЛД₄₀ и ЛД₅₀ УЭ гена *GABRA1* в 1,7 раза выше чем УЭ *GABRB2*. Анализ УЭ обоих генов выявил сильную связь этих показателей, коэффициент корреляции Rs составил 0,63.

До настоящего времени молекулярный механизм действия клофлубицина на ГАМК-рецептор установлен не в полной мере. Предполагается, что после связывания необратимых ГАМК-литиков с субъединицами рецептора, меняется конформация последнего, за счет чего блокируется поступление ионов хлора внутрь клетки [1]. Однако не известно, на каких субъ-

единицах ГАМК-рецептора находятся сайты связывания клофлубицина. Увеличение экспрессии генов *GABRA1* и *GABRB2* в гиппокампе у выживших после отравления клофлубицином крыс может свидетельствовать о важной роли продуктов этих генов – субъединиц $\alpha 1$ и $\beta 2$ ГАМК-рецептора в развитии интоксикации. В то же время отсутствие изменений в УЭ гена *GABRG2* дает основание предположить, что субъединица $\gamma 2$ ГАМК-рецептора не играет существенной роли в формировании токсикокинетических характеристик интоксикации клофлубицином.

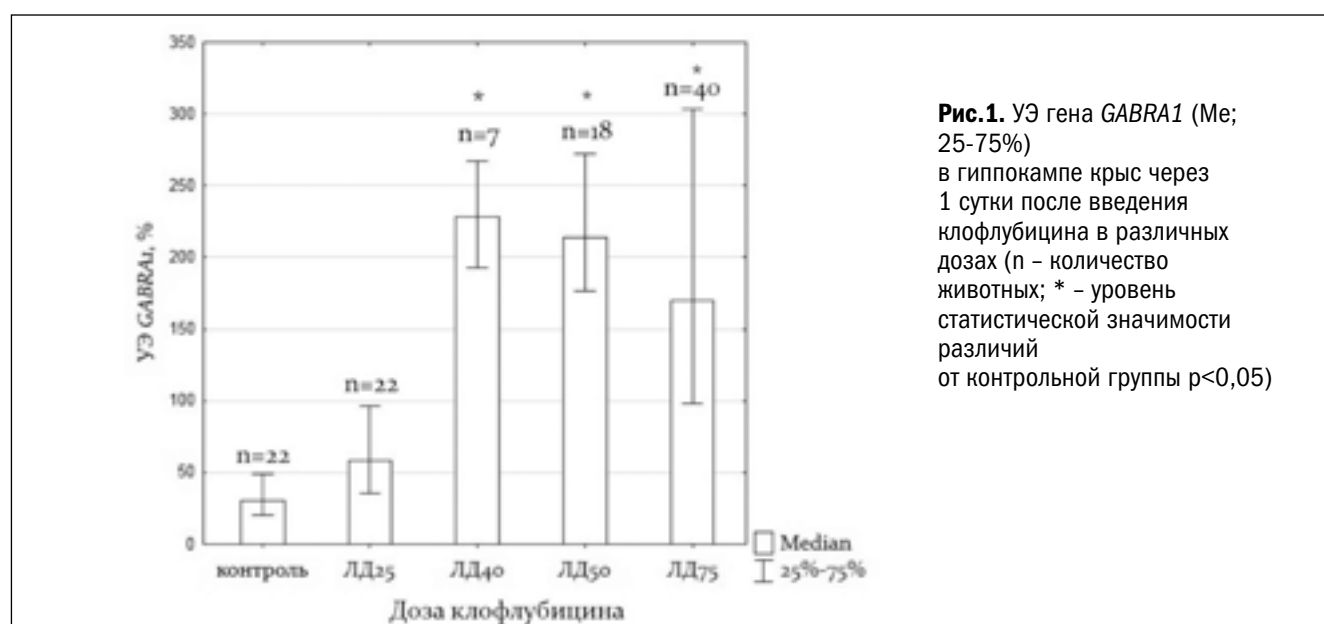


Рис.1. УЭ гена *GABRA1* (Me; 25-75%) в гиппокампе крыс через 1 сутки после введения клофлубицина в различных дозах (n – количество животных; * – уровень статистической значимости различий от контрольной группы p<0,05)

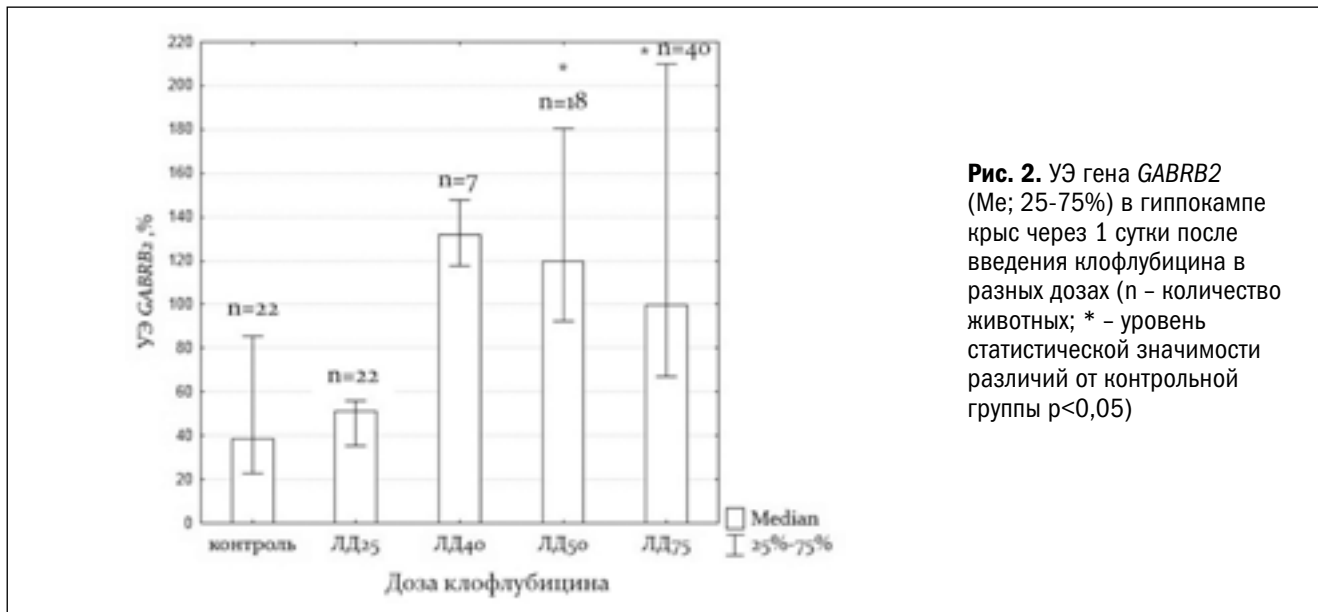


Рис. 2. УЭ гена *GABRB2* (Me; 25-75%) в гиппокампе крыс через 1 сутки после введения клофлуцидина в разных дозах (n – количество животных; * – уровень статистической значимости различий от контрольной группы $p < 0,05$)

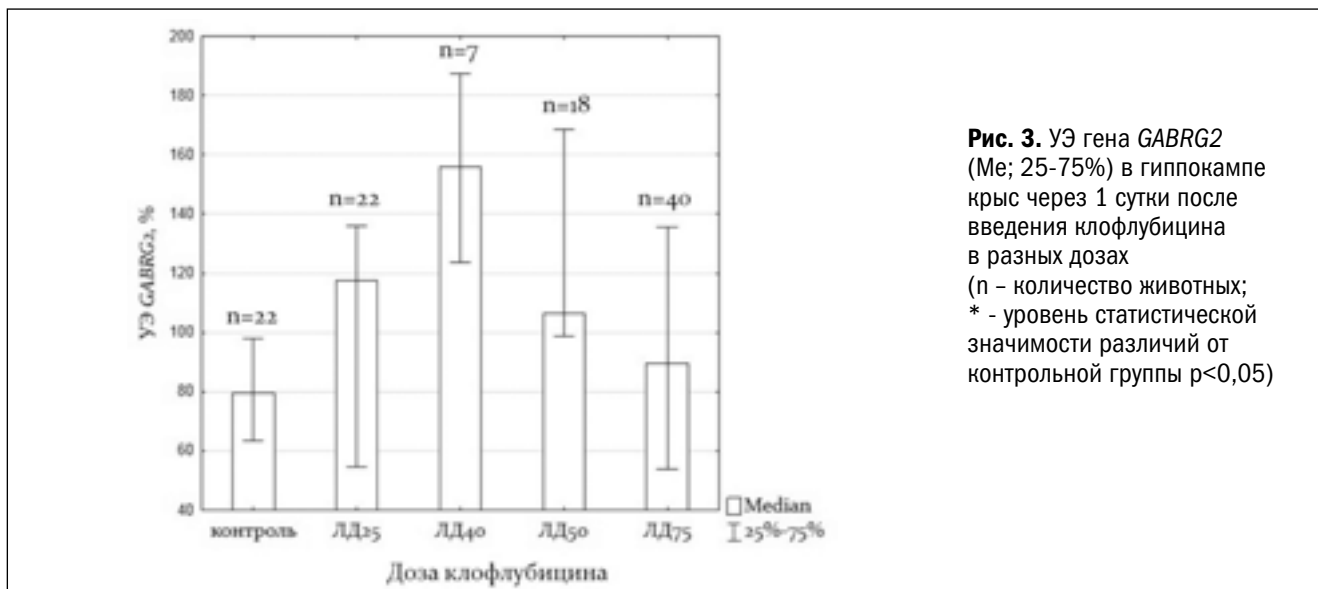


Рис. 3. УЭ гена *GABRG2* (Me; 25-75%) в гиппокампе крыс через 1 сутки после введения клофлуцидина в разных дозах (n – количество животных; * – уровень статистической значимости различий от контрольной группы $p < 0,05$)

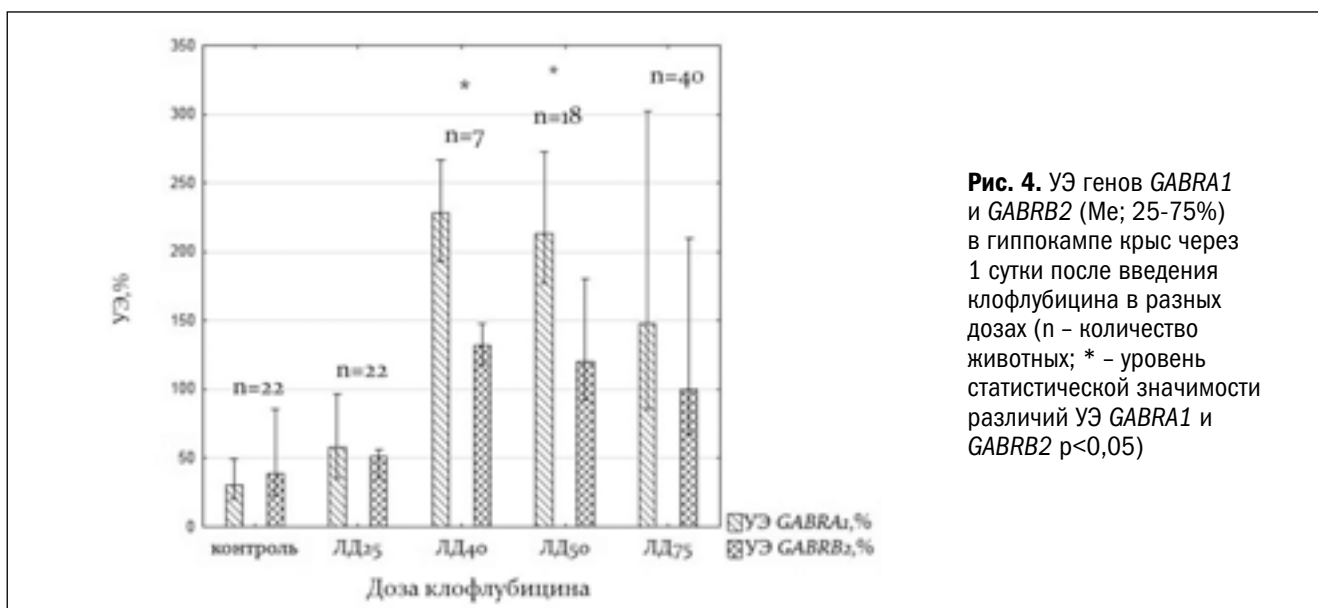


Рис. 4. УЭ генов *GABRA1* и *GABRB2* (Me; 25-75%) в гиппокампе крыс через 1 сутки после введения клофлуцидина в разных дозах (n – количество животных; * – уровень статистической значимости различий УЭ *GABRA1* и *GABRB2* $p < 0,05$)

Известно, что на субъединицах и находятся сайты связывания гамма-аминомасляной кислоты – основного лиганда ГАМК-рецептора. Их взаимодействие увеличивает проходимость ионного канала и приводит к снижению возбудимости нейронов. На основании полученных данных, можно предположить, что увеличение экспрессии генов *GABRA1* и *GABRB2* у крыс после введения клофлубицина является физиологической реакцией организма на воздействие ФАВ, в ходе которой происходит увеличение свободных от клофлубицина рецепторов и соответственно увеличение связывания с ГАМК.

Закключение. В ходе проведенных экспериментальных исследований установлено, что через одни сутки после введения клофлубицина уровень экспрессии генов *GABRA1* (LD₄₀, LD₅₀ и LD₇₅) и *GABRB2* (LD₅₀ и LD₇₅) в гиппокампе крыс увеличивается, а УЭ гена *GABRG2* остается неизменным.

На основании полученных данных, можно предположить, что после введения клофлубицина увеличивается экспрессия генов *GABRA1* и *GABRB2*, которая стимулирует увеличение количества свободных рецепторов ГАМК, тем самым повышается их сродство к нейромедиатору.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Головки А.И., Головки С.И., Зефирова С.Ю., Софронов Г.А. Токсикология ГАМК-литиков. СПб.: Нива; 1996.
2. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABA receptors. *Prog. Neurobiol*; jun;67(2):113-159.
3. Бажин А.А. Особенности патогенеза поврежденных органов и тканей при отравлении клофлубицином: Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 2010.
4. Guang Yang, Jinxian Gao, Yuexia Jia, Lin Yan, Jianqiang Yu, Yuanxu Jiang. Oxyphoridine through intrathecal injection induces antinociception and

- increases the expression of the GABA α 1 receptor in the spinal cord of mice. *Planta Med*. 2012; 78: 874-880.
5. Zhang G, Roal Y.H., Hsu F.-C., Coulter D.A., Brooks-Kayal A.R. Effectus of status epilepticus on hippocampal GABA α receptors are age-dependent. *Neuroscience*. 2004, 125: 299-303.
 6. Jazvinscak Jembrek M, Pericic D, Svob Strac D, Vlajinic J. Differential effect of diazepam treatment and withdrawal on recombinant GABA α receptor expression and functional coupling. *Brain res*. 2008, dec 30, 1246: 29-40.

7. Bo T, Chen Y, Li J, Li XF, Mao DA, Wang TM et. al. Short-term effects of recurrent neonatal seizures on gamma-aminobutyric acid A receptor alpha 1 and beta 2 subunit expression in the brain. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Zhi*. 2008, jun, 10(3): 371-5.
8. Qu J, Liao YH, Kou ZZ, Wei YY, Huang J, Chen J et al. Puerarin alleviates noise-induced hearing loss via affecting PKC γ and GABAB receptor expression. *J Neurosci*. 2015; feb 15;349(1-2):110-116.
9. Drexel M, Puhakka N, Kirchmair E, Hörtnagl H, Pitkänen A, Sperk G. Expression of GABA receptor subunits

in the hippocampus and thalamus after experimental traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2015; jan;88:122-313.

10. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. М.: Медицина, 1997.
11. Мисюрин В.А. Исследование особенностей экспрессии и распространенности раково-тестикулярных генов: Дис... канд биол наук. М.; 2014

REFERENCES:

1. Golovko A.I., Golovko S.I., Zefirov S.J., Sofronov G.A. The toxicology of GABA-lytics. SPb.: Niva, 1996. (in Russian)
2. Korpi ER, Gründer G, Lüddens H. Drug interactions at GABA receptors. *Prog. Neurobiol*; jun;67(2):113-159.
3. Bazhin A.A. Features of the pathogenesis of damage of organs and tissues in cases of poisoning by kloflubicin. *Dr. med. sci. diss.* Spb.: S. M. Kirov Military Medical Academy; 2010 (in Russian).
4. Guang Yang, Jinxian Gao, Yuexia Jia, Lin Yan, Jianqiang Yu, Yuanxu Jiang. Oxyphoridine through intrathecal injection

- induces antinociception and increases the expression of the GABA α 1 receptor in the spinal cord of mice. *Planta Med*. 2012; 78: 874-880.
5. Zhang G, Roal Y.H., Hsu F.-C., Coulter D.A., Brooks-Kayal A.R. Effectus of status epilepticus on hippocampal GABA α receptors are age-dependent. *Neuroscience*. 2004, 125: 299-303.
 6. Jazvinscak Jembrek M, Pericic D, Svob Strac D, Vlajinic J. Differential effect of diazepam treatment and withdrawal on recombinant GABA α receptor expression and functional coupling. *Brain res*. 2008,

dec 30, 1246: 29-40.

7. Bo T, Chen Y, Li J, Li XF, Mao DA, Wang TM et. al. Short-term effects of recurrent neonatal seizures on gamma-aminobutyric acid A receptor alpha 1 and beta 2 subunit expression in the brain. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Zhi*. 2008, jun, 10(3): 371-5.
8. Qu J, Liao YH, Kou ZZ, Wei YY, Huang J, Chen J et al. Puerarin alleviates noise-induced hearing loss via affecting PKC γ and GABAB receptor expression. *J Neurosci*. 2015; feb 15;349(1-2):110-116.
9. Drexel M, Puhakka N, Kirchmair E, Hörtnagl H, Pitkänen A, Sperk G.

Expression of GABA receptor subunits in the hippocampus and thalamus after experimental traumatic brain injury. *Neuropharmacology*. 2015; jan;88:122-313.

10. Kryzhanovskij G.N. General pathophysiology of the nervous system: guide. Moscow: Medicine, 1997 (in Russian).
11. Misiurin V.A. Investigation of the features of expression and prevalence of testicular cancer-gene: *Dr. bio. sci. diss.* Moscow, 2014 (in Russian).

O.V. Varlamova¹, A.V. Babkin¹, I.S. Berdinskih¹, A.K. Nazarov¹, A.S. Sadovnikova¹, A.S. Nikiforov²

INVESTIGATION OF THE LEVEL OF GENE EXPRESSION OF SUBUNITS OF GABA RECEPTOR AFTER ADMINISTRATION OF KLOFLUBICIN

¹Scientific Center «Signal», 107014, Moscow, Russian Federation

²State Research Testing Institute of Military Medicine, Ministry of Defense of the Russian Federation, 195043, Saint-Petersburg, Russian Federation

The article presents the results of determining the level of expression of genes encoding GABA receptor subunits *GABRA1*, *GABRB2*, and *GABRG2* in the hippocampus of rats 24 hours after a single intramuscular administration of the antagonist of the chloro-ion channel of GABA receptor of kloflubicin in a dose of LD₂₅, LD₄₀, LD₅₀, and LD₇₅. It is revealed that kloflubicin has no influence on the relative level of *GABRG2* gene expression. At the same time, the relative level of *GABRA1* gene expression increases 7,5, 7,0, and 5,0 times after administration of kloflubicin in a dose of LD₄₀, LD₅₀, and LD₇₅, respectively. The relative level of *GABRB2* gene expression also increases 3,6 and 2,6 times after administration of kloflubicin in a dose of LD₅₀ and LD₇₅, respectively. It is assumed that increase in the level of gene expression of *GABRA1* and *GABRB2* in rats after administration of kloflubicin in doses above LD₂₅ is a compensatory reaction of the body to the effect of physiologically active substance, and subunits encoded by these genes α 1 and β 2, respectively, are included in the mechanism of convulsive effect.

Keywords: kloflubicin, GABA receptor, expression level, gene, *GABRA1*, *GABRB2*, *GABRG2*.

Материал поступил в редакцию 11.07.2018 г.

УДК 546.8 : 613.31 : 614.7777

ПРОБЛЕМА ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ МЫШЬЯКА В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ В УСЛОВИЯХ ГАРМОНИЗАЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ

Т.О. Абдулмуталимова¹,
Г.В. Садчикова²

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 119121, г. Москва, Российская Федерация

²ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области», 460000, г.Оренбург, Оренбургская область, Российская Федерация

Проведен анализ современных данных и рассмотрена история развития нормативных документов, регламентирующих содержание мышьяка в питьевой воде в разных странах и в России. Дана сравнительная характеристика нормирования мышьяка в питьевой воде в общемировом масштабе и в разрезе отдельных стран. Отмечено отсутствие единых требований к содержанию мышьяка в питьевой воде в действующих нормативных документах России. В условиях гармонизации нормативной базы с международными требованиями рекомендовано приведение действующего на территории Российской Федерации СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества» к ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования».

Ключевые слова: мышьяк; питьевая вода; гигиенические нормативы; санитарные правила и нормы; международные требования к качеству питьевой воды.

Введение. В соответствии с нормативными требованиями качество воды – это характеристика состава и свойств воды, определяющая пригодность ее для конкретных видов водопользования (ГОСТ 17.1.1.01-77) [1]. Конечной целью нормирования качества питьевой воды является сохранение здоровья человека и обеспечение безопасной жизни будущим поколениям. И в основе его лежит установление для воды водного объекта совокупности допустимых значений показателей ее состава и свойств, в пределах которых надежно обеспечиваются здоровье населения, благоприятные условия водопользования и экологическое благополучие водного объекта. Под контролем качества воды понимают проверку соответствия показателей качества воды установленным нормам и требованиям. Гигиенические требования к качеству питьевой воды устанавливаются специальными санитарными правилами и нормами.

В настоящее время проблема регулирования качества питьевой воды приобрела глобальный характер. Во многих странах мира стандарты

качества питьевой воды имеют свои особенности, которые зависят от ряда причин, таких как наличие в воде специфических для определенных территорий химических и биологических загрязняющих агентов, уровня развития науки (в первую очередь гигиены и эпидемиологии), степени оснащения водоснабжающих и контролирующих организаций лабораторным оборудованием по контролю качества питьевой воды, также принимаются во внимание социально-политические, экономические, географические, национальные и некоторые другие факторы.

Основными международными документами, регламентирующими содержание химических веществ в питьевой воде, являются нормативные документы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), Европейского Сообщества (ЕС), Агентства по охране окружающей среды США и Канады (USEPA).

Большой интерес к содержанию мышьяка в питьевой воде обусловлен особенностями его воздействия на организм человека и массовостью контингентов населения в разных уголках

Абдулмуталимова Тамила Омариевна (Abdulmutalimova Tamila Omarievna), аспирант ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Министерства здравоохранения Российской Федерации, tamila4@mail.ru

Садчикова Галина Викторовна (Sadchikova Galina Viktorovna), заведующая отделом социально-гигиенического мониторинга и оценки риска-врач по общей гигиене ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Оренбургской области», g.sadchikova@yandex.ru

планеты, использующих в течение длительного времени питьевую воду с высоким содержанием мышьяка. Многочисленные зарубежные исследования [2-5] посвящены потенциальной возможности развития ряда заболеваний, в том числе онкологических, у людей, употребляющих для питья содержащую мышьяк воду. Содержание растворенных форм мышьяка в природных водах нормируется общемировыми и национальными стандартами. В настоящее время во многих странах предельно допустимая концентрация мышьяка в водных объектах хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования – 0,01 мг/л (табл.).

Первоначально экспертами ВОЗ (1958г.) [6] мышьяк и его соединения относились к группе токсичных веществ, и допустимая концентрация его в питьевой воде составляла 0,2 мг/л. Позже норматив был пересмотрен, и вплоть до 1993 г. рекомендуемое значение содержания мышьяка в питьевой воде согласно Руководству ВОЗ по контролю качества питьевой воды (1963 г. и 1984 г.) [7-8] составляло 0,05 мг/л. Однако впоследствии в результате тщательных эпидемиологических исследований, выявивших канцерогенные свойства мышьяка, существовавший норматив был ужесточен и снижен. С 1998 года [9] рекомендуемый допустимый уровень содержания мышьяка в питьевой воде равен 10 мкг/л (или 0,01 мг/л).

Согласно ВОЗ мышьяк входит в перечень из десяти химических элементов, представляющих значительные проблемы для общественного здравоохранения [10]. Работа ВОЗ по уменьшению токсического воздействия мышьяка на здоровье человека включает изучение фактических данных, установление рекомендуемых величин, представление рекомендаций по управлению рисками и публикации рекомендаций в виде руководства с указанием допустимых значений концентраций мышьяка в воде. Руководство предназначено для гармонизации национальных стандартов с международными документами, для использования соответствующими службами разных стран в качестве основы для регулирования и установления в национальных стандартах единых требований к допустимым значениям загрязняющих и токсичных соединений в питьевой воде. В международных рекомендациях ВОЗ «Руководство по обеспечению качества питьевой воды» 4-е издание 2011г. [11], в нормах USEPA [12] и в Директиве по питьевой воде ЕС [13] ПДК мышьяка в питьевой воде составляет 10 мкг/л (0,01 мг/л). Нормирование мышьяка основано на данных эпидемиологических наблюдений, которые свидетельствуют о токсичности этого элемента при поступлении с питьевой водой. В результате

исследований, проведенных на о.Тайвань в 1968 г. [14-15], была определена недействующая доза мышьяка при его поступлении в организм с питьевой водой на уровне 0,0008 мг/кг/день. Референтная доза мышьяка при пероральном поступлении составляет 0,3 мкг/кг/сут, что в пересчете на концентрацию в воде составляет 0,006 мг/л. В тех странах, где обеспечение рекомендуемой величины затруднено в силу определенных местных обстоятельств, используют национальные стандарты, которые частично, либо полностью дублируют рекомендуемые показатели ВОЗ. В Европе стандарты качества питьевой воды максимально приближены к рекомендациям ВОЗ. В условиях глобализации и гармонизации нормативной базы наряду с международными во многих странах (Финляндия, Великобритания, Сингапур, Австралия, Япония, Китай, Канада) существуют национальные стандарты (см. таблицу 1) и рекомендации по регулированию качества питьевой воды, в том числе и по содержанию мышьяка в питьевой воде. В ряде европейских стран норматив содержания мышьяка в воде соответствует требованиям ВОЗ и составляет также 0,01 мг/л. Однако в некоторых странах национальные стандарты качества питьевой воды отличаются, так, например, самые жесткие нормативы отмечены в Австралии – 0,007 мг/л.

В США процесс нормативного регулирования качества питьевой воды, в том числе по содержанию в ней мышьяка, также претерпевал ряд изменений. Законодательный документ (Safe drinking water Act) 1974 года [16], разработанный и предложенный Агентством по охране окружающей среды (USEPA), учредил национальные стандарты для общественных источников питьевого водоснабжения, в том числе для мышьяка – 0,05 мг/л. К 2000 году норматив был пересмотрен и предложен новый стандарт для мышьяка в питьевой воде, который составил 0,01 мг/л [17].

В ряде стран национальный стандарт содержания мышьяка в питьевой воде по-прежнему остаётся на уровне 0,05 мг/л.

Первым документом в нашей стране, регламентирующим содержание химических веществ, в том числе мышьяка, в питьевой воде был ГОСТ 2874-45 [18], который впоследствии был заменен на ГОСТ 2874-54 [19]. Дальнейшие изменения, которые претерпевал стандарт не отразились на ПДК мышьяка, которая составляла 0,05 мг/л вплоть до 1982 г., когда был принят ГОСТ 2874-82 [20]. В 1996 г. для питьевой воды были утверждены СанПиН 2.1.4.559-96 [21], ПДК содержания мышьяка в которых также составляла 0,05 мг/л. Данный норматив соответствовал величине минимальной дей-

Норматив содержания мышьяка в питьевой воде ряда стран

Страна	ПДК мышьяка в стандарте страны, мг/л	Ссылки на источник
Мировой стандарт	0,01	WHO (1998)
Европейский союз	0,01	European Commission (1998)
США	0,01	Environmental Protection Agency (2001)
Канада	0,025	Health Canada (2003)
Австралия	0,007	National Health and Medical Research Council and Agriculture and Resource Management Council of Australia and New Zealand (1996)
Юго-восточная Азия (Бангладеш, Индия, Вьетнам, Китай)	0,05	WHO (2000)
Лаос, Монголия, Япония и Тайвань	0,01	WHO (2000); Taiwan Environmental Protection Agency (2000)
Аргентина, Боливия, Бразилия и Чили	0,05	WHO (2000); Penedo & Zigarán (2002); Chilean Institute of National Standards (1984)
Филиппины и Индонезия	0,05	WHO (2000)
Шри Ланка и Зимбабве	0,05	WHO (2000)
Намибия	0,01	WHO (2000)
Бахрейн, Египет, Оман и Саудовская Аравия	0,05	WHO (2000)
Иордания и Сирия	0,01	WHO (2000)

ствующей концентрации мышьяка в питьевой воде, вызывающей гиперпигментацию и кератоз кожных покровов, что способствовало пересмотру данного норматива в сторону ужесточения. Снижению норматива мышьяка также способствовало подтвержденное многими зарубежными исследователями [22-26] наличие причинно-следственных связей ряда заболеваний, в том числе и канцерогенных эффектов, с длительными экспозициями малых доз мышьяка при пероральном поступлении, способность вызывать отдаленные эффекты, а также выраженное специфическое действие на органы и системы организма человека. Экспериментальные исследования, которые совершенствовались по мере развития науки и техники, а так-

же процессы гармонизации нормативов страны с международными требованиями привели к пересмотру и снижению ряда ПДК химических веществ, в том числе и мышьяка [27-28] до уровня 0,01 мг/л с установлением санитарно-токсикологического признака вредности и с пометкой «канцероген».

В настоящее время в России нормативные документы, регламентирующие содержание мышьяка в питьевой воде характеризуются двойственностью, что вносит неясность в вопросы обоснования безопасности питьевого водообеспечения населения. С одной стороны, это – действующий СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем

питьевого водоснабжения. Контроль качества», устанавливающий гигиенические требования к качеству питьевой воды, а также правила контроля качества воды, производимой и подаваемой централизованными системами питьевого водоснабжения населенных мест. Согласно п.3.4.1. и таблице 2 норматив (предельно допустимая концентрация, ПДК) содержания мышьяка в питьевой воде установлен в размере не более 0,05 мг/л с классом опасности – «2». И с другой стороны – Гигиенические нормативы ГН 2.1.5.1315-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования» с ПДК мышьяка 0,01 мг/л и классом опасности – «1», который совпадает с нормативными величинами, установленными международными требованиями. К сожалению, санитарная служба страны продолжает ориентироваться на величину норматива мышьяка в питьевой воде 0,05 мг/л (СанПиН 2.1.1074-01). Норматив качества по показателю «Мышьяк (As)», соответствующий нормативу ВОЗ на территории

РФ применяется для расфасованных вод первой категории (Приложение 9.1 к Разделу 9 Главы II «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)», утвержденных Решением Комиссии Таможенного Союза от 28.05.2010 № 299.

Закключение. Учитывая выявленные и доказанные международными исследованиями негативные эффекты для здоровья населения при пероральном воздействии мышьяка, в том числе его канцерогенные свойства и способность к кумуляции, а также подтвержденные многими исследователями было бы целесообразно привести норматив СанПиН по содержанию мышьяка в питьевой воде к его величине по ГН. Так как оба норматива призваны отвечать за качество питьевой воды, а значит и за санитарно-эпидемиологическое благополучие населения, необходимо следовать одинаковому подходу в нормировании и установить единый норматив содержания мышьяка в питьевой воде в СанПиН и ГН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ГОСТ 17.1.1.01-77. Охрана природы (ССОП). Гидросфера. Использование и охрана вод. Основные термины и определения (с Изменениями N 1, 2), 1978.
2. Multiple Indicator Cluster Survey 2012-13: Final Report. BBS/UNICEF. Dhaka: Bangladesh Bureau of Statistics/UNICEF, 2015.
3. Argos M., Kalra T., Rathouz P.J., Chen Y., Pierce B., Parvez F. et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2010; 376(9737): 252-258. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3951449/>
4. Quansah R., Armah F.A., Essumang D.K., Luginaah I., Clarke E., Marfoh K. et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2015;123(5): 412 - 421.
5. Farzan S.F., Karagas M.R., Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 2013;272(2):384-90
6. World Health Organization. 1958. International standards for drinking water. 1st. ed. WHO, Geneva.
7. World Health Organization. 1963. International standards for drinking water. 2nd. ed. WHO, Geneva.
8. World Health Organization. 1984. Guidelines for drinking-water quality, 1st edition: Volume 1 - Recommendations. WHO, Geneva.
9. World Health Organization. 1984. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Volume 1 on selected chemical substances. WHO, Geneva.
10. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Available at: http://www.who.int/ipcs/features/10chemicals_en.pdf
11. World Health Organization. 2011. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition. WHO, Geneva.
12. US EPA. Contaminant candidate list 3 - CCL. Available at: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations#inorganic>
13. Директива 98-83-ЕС Совета от 3 ноября 1998 года «По качеству питьевой воды, предназначенной для потребления человеком»
14. Tseng W.-P., Chu H.M., How S.W., et al. 1968. Prevalence of Skin Cancer in an Endemic Area of Chronic Arsenicosis in Taiwan. *J. Natl. Can. Inst.* 40(3):453-463;
15. Tseng W.-P. 1977. Effects and Dose-response Relationships of Skin Cancer and Blackfoot Disease with Arsenic. *Environ. Health Perspect*. 19:109-119.
16. National Primary Drinking Water Regulations of 1974.
17. Final Rule for Arsenic in Drinking Water. National Primary Drinking Water Regulations. Available at: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>
18. ГОСТ 2874-45 «Вода питьевая. Нормы качества».
19. ГОСТ 2874-54 «Вода питьевая».
20. ГОСТ 2874-82 «Вода питьевая. Гигиенические требования и контроль за качеством».
21. СанПиН 2.1.4.559-96. Санитарные правила и нормы «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества»
22. National Research Council, Arsenic in Drinking Water, National Academy of Sciences, National Academy Press, Washington, D.C., 1999, pp. 7, 22.
23. EPA's Technical Fact Sheet: Final Rule for Arsenic in Drinking Water. Available online at: <http://www.epa.gov/safewater/arsenic/regulations.html>.
24. CRS Report RL31243, Safe Drinking Water Act: A Summary of the Act and Its Major Requirements
25. National Research Council, Arsenic in Drinking Water: 2001 Update, NAS, p. 14.
26. Science Advisory Board, Arsenic Proposed Drinking Water Regulation: A Science Advisory Board Review of Certain Elements of the Proposal, EPA-SAB-DWC-01-001, December 2000, p. 4.
27. Егорова Н.А., Красовский Г.Н. «Гармонизация гигиенических нормативов с зарубежными требованиями к качеству питьевой воды», Гиг. и сан., №2, 2005г., с. 10-13
28. СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды»
16. National Primary Drinking Water Regulations of 1974.
17. Final Rule for Arsenic in Drinking Water. National Primary Drinking Water Regulations. Available at: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>
18. State Standard 2874-45 «Drinking water. Quality regulations» (in Russian).
19. State Standard 2874-54 «Drinking water» (in Russian).
20. State Standard 2874-82 «Drinking water. Hygiene requirements and quality control». (in Russian).
21. SanPiN 2.1.4.559-96. Sanitary rules and regulations "Drinking water. Hygiene requirements to quality of drinking water supply. Quality control". (in Russian).
22. National Research Council, Arsenic in Drinking Water, National Academy of Sciences, National Academy Press,

REFERENCES:

1. State Standard 17.1.1.01-77. Environment protection. Hydrosphere. Water using and protection. The main terms. Moscow, 1978 (in Russian).
2. Multiple Indicator Cluster Survey 2012-13: Final Report.BBS/UNICEF. Dhaka: Bangladesh Bureau of Statistics/UNICEF, 2015.
3. Argos M., Kalra T., Rathouz P.J., Chen Y., Pierce B., Parvez F. et al. Arsenic exposure from drinking water, and all-cause and chronic-disease mortalities in Bangladesh (HEALS): a prospective cohort study. *The Lancet*. 2010; 376(9737):252-8
4. Quansah R., Armah F.A., Essumang D.K., Luginaah I., Clarke E., Marfoh K., et al. Association of arsenic with adverse pregnancy outcomes/infant mortality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2015;123(5):412-21.
5. Farzan S.F., Karagas M.R., Chen Y. In utero and early life arsenic exposure in relation to long-term health and disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;272(2):384-90
6. World Health Organization. 1958. International standards for drinking water. 1st. ed. WHO, Geneva.
7. World Health Organization. 1963. International standards for drinking water. 2nd. ed. WHO, Geneva.
8. World Health Organization. 1984. Guidelines for drinking-water quality, 1st edition: Volume 1 - Recommendations. WHO, Geneva.
9. World Health Organization. 1984. Guidelines for drinking-water quality, 2nd ed. Addendum to Volume 1 on selected chemical substances. WHO, Geneva.
10. World Health Organization. International Programme on Chemical Safety. Available at: http://www.who.int/ipcs/features/10chemicals_en.pdf
11. World Health Organization. 2011. Guidelines for drinking-water quality, 4th edition. WHO, Geneva.
12. US EPA. Contaminant candidate list 3 - CCL. Available at: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations#inorganic>
13. The directive 98-83-ES Union of the 3 of November, 1998 «About drinking water quality for human health» (in Russian)
14. Tseng W.-P., Chu H.M., How S.W., et al. 1968. Prevalence of Skin Cancer in an Endemic Area of Chronic Arsenicosis in Taiwan. *J. Natl. Can. Inst.* 40(3):453-463;
15. Tseng W.-P. 1977. Effects and Dose-response Relationships of Skin Cancer and Blackfoot Disease with Arsenic. *Environ. Health Perspect*. 19:109-119.
16. National Primary Drinking Water Regulations of 1974.
17. Final Rule for Arsenic in Drinking Water. National Primary Drinking Water Regulations. Available at: <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/national-primary-drinking-water-regulations>
18. State Standard 2874-45 «Drinking water. Quality regulations» (in Russian).
19. State Standard 2874-54 «Drinking water» (in Russian).
20. State Standard 2874-82 «Drinking water. Hygiene requirements and quality control». (in Russian).
21. SanPiN 2.1.4.559-96. Sanitary rules and regulations "Drinking water. Hygiene requirements to quality of drinking water supply. Quality control". (in Russian).
22. National Research Council, Arsenic in Drinking Water, National Academy of Sciences, National Academy Press,

Washington, D.C., 1999, pp. 7, 22.

23. EPA's Technical Fact Sheet: Final Rule for Arsenic in Drinking Water. Available online at: <http://www.epa.gov/safewater/arsenic/regulations.html>.

24. CRS Report RL31243, Safe Drinking

Water Act: A Summary of the Act and Its Major Requirements.

25. National Research Council, Arsenic in Drinking Water: 2001 Update, NAS, p. 14.

26. Science Advisory Board, Arsenic Proposed Drinking Water Regulation: A

Science Advisory Board Review of Certain Elements of the Proposal, EPA-SAB-DWC-01-001, December 2000, p. 4.

27. Egorova N.A., Krasovskij G.N. «Harmonization hygiene regulations with world requirements to drinking water

quality», Gig.i san., №2, 2005, P. 10-13 (in Russian).

28. SanPiN 2.1.4.1074-01 «Drinking water. Hygiene requirements of drinking water quality» (in Russian).

T.O. Abdulmutalimova¹, G.V. Sadchikova²

THE PROBLEM OF HYGIENIC REGULATION OF ARSENIC IN DRINKING WATER IN CONTEXT OF HARMONIZATION WITH INTERNATIONAL REQUIREMENTS

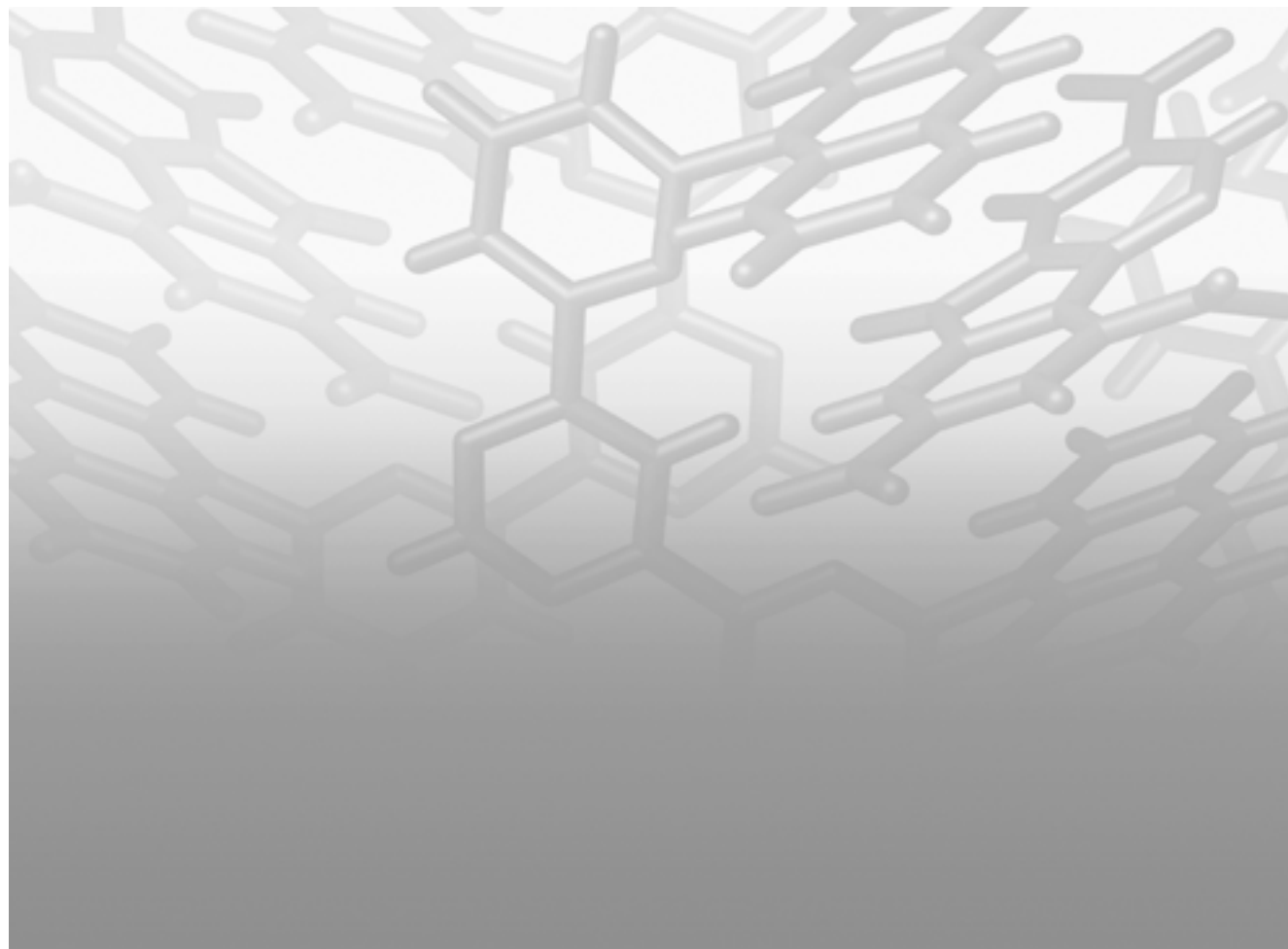
¹Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, RF Ministry of Health, 119121, Moscow, Russian Federation

²Center for Hygiene and Epidemiology of the Orenburg Region, 460000, Orenburg, Russian Federation

The article presents the analysis of modern data and the history of the development of normative documents regulating the content of arsenic in drinking water in Russia and other countries. The comparative characteristic of arsenic rationing in drinking water on a global scale and in the context of individual countries is given. The absence of uniform requirements for arsenic content in drinking water in the current regulatory documents of Russia is noted. In terms of harmonization of the regulatory framework with international requirements, it is recommended to bring SanPin 2.1.4.1074-01 «Drinking water. Hygienic requirements for the quality of water of centralized systems of drinking water supply. Quality control.» to GN 2.1.5.1315-03 «Maximum permissible concentration of chemicals in water of water facilities used for commercial, household, and recreational purposes».

Keywords: *arsenic, drinking water, hygienic standards, sanitary rules and norms, international requirements for the quality of drinking water.*

Переработанный материал поступил в редакцию 27.09.2018 г.



УДК 613.63 : 614.48

ПРИМЕНЕНИЕ СРЕДСТВ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕЗИНФИЦИРУЮЩИХ СРЕДСТВ

Т.А. Лукичева¹,
А.В. Коробейникова²,
А.С. Филлин¹

¹ФГБОУ ДПО Российская
медицинская академия
непрерывного
профессионального
образования Минздрава
России, 125993, г. Москва,
Российская Федерация
²ООО «Тест-С.-Петербург»,
195027, г. Санкт-Петербург,
Российская Федерация

Описан современный подход к обоснованному выбору средств индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД), используемых в медицинских организациях при работе с дезинфицирующими средствами. Показано несоответствие рекомендаций по выбору СИЗОД, содержащихся в разделе «меры предосторожности» инструкций по применению дезинфицирующих средств, тем СИЗОД, которые могут эффективно защитить организм человека от вредного воздействия химических соединений, входящих в состав этих средств. Даются рекомендации по выбору эффективных фильтров СИЗОД при работе с различными дезинфицирующими средствами.

Ключевые слова: дезинфицирующее средство; действующее вещество; СИЗОД; обоснование выбора СИЗОД.

Введение. В современных условиях для неспецифической профилактики инфекционных заболеваний в медицинских организациях широко применяются химические средства дезинфекции и стерилизации.

В состав дезинфицирующих средств (ДС) входит, как правило, одно или несколько химических соединений, проявляющих биоцидное действие, а также функциональные добавки (стабилизаторы, загустители, красители, отдушки, антикоррозирующие соединения и т.д.). Вещества, проявляющие биоцидную активность, относятся к так называемым действующим веществам (ДВ). В качестве действующих веществ дезинфицирующих средств в медицинской практике используют хлор- и кислородоктивные вещества, катионные поверхностно-активные соединения (четвертичные аммониевые соединения, алкиламины, гуанидины), альдегиды, спирты, фенолы. Эти соединения различны как по своей химической структуре, так и по механизму воздействия и степени токсического влияния на организм человека. По ингаляционному воздействию на организм человека

опасность ДВ может варьироваться от 2 класса (опасные вещества) до 4 класса (малоопасные вещества). При этом в медицинской организации строго регламентируются условия применения ДС.

По классификации ингаляционной опасности дезинфицирующих средств, представленной в соответствующих документах, определяют класс опасности и оценивают сферу их безопасного применения [1, 2]. Так, ДС 2 класса ингаляционной опасности можно применять в медицинской организации со средствами защиты органов дыхания, глаз, кожи, в отсутствие больных и пациентов. Умеренно опасные ДС (3 класс) можно использовать без средств защиты органов дыхания и глаз, но в отсутствие больных и пациентов. Малоопасные ДС (4 класс) можно использовать в присутствии больных и пациентов.

При проведении текущей дезинфекции в соматических отделениях применяются, как правило, ДС 4 класса опасности. Однако приготовление рабочих растворов из концентратов ДС, должно проводиться персоналом с соблюдением правил безопасности, поскольку концентраты нередко

Лукичева Татьяна Алексеевна (Lukicheva Tatiana Alekseevna), доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, oggtaro@mail.ru
Коробейникова Александра Васильевна (Korobeynikova Aleksandra Vasilyevna), кандидат химических наук, эксперт ООО «Тест-С.-Петербург», adalinako@yandex.ru

Филлин Андрей Сергеевич (Filin Andrey Sergeevich), кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, oggtaro@mail.ru

относятся к 3 классу опасности. Примером могут служить ДС на основе хлорактивных химических соединений.

Различные локальные ситуации: нарушения условий хранения ДС, аварийные разливы концентратов ДС, отключение вентиляции в помещении для хранения и т.п., также требуют соблюдения мер предосторожности при работе с химическими веществами, какими являются ДС.

Таким образом, возрастает роль использования современных и эффективных средств индивидуальной защиты органов дыхания медицинских работников с целью профилактики развития профессионально обусловленной и профессиональной заболеваемости [3].

Материалы и методы исследования. Был проведен анализ инструкций по применению ДС в медицинских организациях. Все инструкции содержат раздел «меры предосторожности», в котором приведена информация о применении средств индивидуальной защиты при работе с ДС. Рассматривали инструкции, зарегистрированные в Роспотребнадзоре, разных производителей и различных по химическому составу ДС. В исследование были включены данные за 2013-2018 гг.

Результаты и обсуждение. В изученных нами инструкциях ДС, содержащих хлорактивные ДВ, были указаны концентрации активного хлора в рабочих растворах, при которых персоналу необходимо «для защиты органов дыхания использовать универсальные респираторы типа РУ-60 М или РПГ-67 с патроном марки В, глаза защищать герметичными очками, кожу рук – резиновыми перчатками». Данные фильтрующие средства индивидуальной защиты органов дыхания (СИЗОД) при правильном применении позволяют защитить человека от раздражающего и токсического воздействия газов и паров, включая хлор. Однако разработчики инструкций указывают очень широкий диапазон концентраций растворов ДС по активному хлору (от 0,015% до 5%), работу с которыми осуществляют в медицинских организациях. В ряде инструкций указано, что работу с растворами ДС с содержанием активного хлора 0,1% и выше необходимо проводить с защитой органов дыхания, в других инструкциях эта рекомендуемая концентрация увеличивается до 3-5%. Следовательно, в инструкциях разброс концентраций по активному хлору в рабочих растворах, когда требуется применение СИЗОД, составляет 50 раз. Поэтому не всегда обоснованной является необходимость и тактика применения СИЗОД (проводить дезинфекцию в отсутствие или в присутствии пациентов и больных), а также выбор лицевой части СИЗОД (маска или полумаска) и необходима ли защита глаз.

Ни в одной из инструкций не была указана необходимая степень защитной эффективности средства. Производители СИЗОД выделяют три класса изделий по защитной эффективности в зависимости от концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны, поэтому правильнее было бы указывать эти сведения в инструкции по применению ДС.

Вызывает сомнение эффективность применения «респираторов типа РУ-60 М или РПГ-67 с патроном марки В» для защиты органов дыхания при работе с перекисными соединениями, например, при применении средства, в котором ДВ является калиевая соль монопероксосульфата.

В инструкциях по применению ДС в состав, которых входят широко используемые в настоящее время четвертичные аммониевые соединения, алкиламины, гуанидины, в разделе «меры предосторожности» указывается необходимость применения средств защиты персоналом при проведении дезинфекции в помещениях методом орошения. При этом рекомендуется использовать «респираторы типа РУ-60 М или РПГ-67 с патроном марки В», т.е. разработчики инструкций предлагают применять заведомо неэффективные СИЗОД. К выбору СИЗОД необходимо подходить с учетом химической структуры действующих веществ в рецептуре ДС. Поэтому следовало бы рекомендовать фильтрующие СИЗОД с противогазовыми фильтрами марки АК или АХ, предназначенными для защиты от органических газов и паров с температурой кипения не более 65°C.

В некоторых случаях производители ДС в инструкции по применению ДС указывают необходимость использования СИЗОД, хотя для этого нет оснований: химическое соединение не летуче, малотоксичное при ингаляционном воздействии и препарат не применяется методом орошения.

В настоящее время выпускается множество различных фильтрующих СИЗОД, а не только респираторы РУ-60 М или РПГ-67, которые приводятся в подавляющем большинстве инструкций по применению ДС. Поэтому в инструкцию необходимо включать рекомендации по выбору эффективных противогазовых фильтрующих средств индивидуальной защиты органов дыхания с изолирующей лицевой частью и фильтром соответствующей марки и класса защиты, согласно современной классификации СИЗОД, приведенной в ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты» и Приложении к нему [4].

Проведенная оценка наиболее часто используемых химических соединений в качестве дезинфицирующих средств позволила установить марки

Таблица

Марка фильтра в зависимости от действующего химического вещества

№ п/п	Классификация по действующему веществу	Наиболее часто используемые химические соединения	Марка фильтра в составе СИЗОД
	Галогенсодержащие соединения	Натрия гипохлорит, натриевая соль дихлоризоциануровой кислоты и трихлоризоциануровой кислоты, хлорамин	Фильтр марки В (В1, В2, В3)
	Кислородсодержащие соединения	Пероксид водорода, надуксусная кислота, персульфат натрия	Фильтр марки А (А1, А2, А3)
	Альдегидсодержащие	Формальдегид (муравьиный альдегид), глутаровый альдегид, янтарный альдегид, глиоксаль, ортофталевый альдегид	Фильтр марки А, АХ (А1, А2, А3, АХ)
	Спиртсодержащие	Этанол (этиловый спирт), 1-пропанол (н-пропиловый спирт), 2-пропанол (изопропиловый спирт, изопропанол), феноксипропанол (2-фенокси-1-пропанол).	Фильтр марки А, АХ (А1, А2, А3, АХ)
	Фенолсодержащие	Бифенольные соединения	Фильтр марки А
	Содержащие поверхностно-активные вещества	Анионные, катионные и неионогенные поверхностно-активные вещества: четвертичные аммониевые соединения, алкиламины, гуанидины	Фильтр марки АК (А1К1, А1К2)
	Средства, содержащие кислоты	Молочная кислота, лимонная кислота	Фильтр марки Е (Е1, Е2)
	Средства, содержащие щелочи	Едкий натр	Фильтр марки К (К1, К2)
	Композиционные средства	Сочетание различных по химической структуре ДВ	Фильтр марки АВЕК с соответствующим классом защиты

фильтров в составе СИЗОД, которые могут эффективно защитить медицинский персонал при работе с дезинфицирующими средствами.

Марки фильтров в составе фильтра СИЗОД в зависимости от действующих химических веществ в ДС приведены в таблице.

Заключение. Таким образом, при разработке инструкций по применению ДС в разделе «Меры предосторожности» должны быть указаны марки фильтров СИЗОД в зависимости от химической структуры ДВ. Для обоснованного выбора и правильного применения СИЗОД необходимо

указать класс защитной эффективности фильтра, что зависит от концентрации вещества в воздухе рабочей зоны (от концентрации ДВ в концентрате и рабочем растворе ДС). В инструкции по применению ДС должны быть рекомендованы средства, согласно современной классификации

СИЗОД с указанием стандартов на эти изделия по ТР ТС 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты», а не конкретные изделия, что ведет к лоббированию интересов определенных производителей СИЗОД и не соответствует современному состоянию рынка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оценка токсичности и опасности дезинфицирующих средств: МУ 1.2.1105-02 – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2002.
2. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных

средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство Р 4.2.2643-10. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.–615 с.
3. Тихомиров Ю.П., Миронов Л.А., Коробейникова А.В., Егорова Г.И. Повы-

шение эффективности индивидуальной защиты органов дыхания работников медицинских учреждений: методические рекомендации. – СПб.: ЗАО «СЗ НТЦ «Портативные СИЗ» им. А.А. Гуняева, 2007. – 48 с.
4. Технический регламент Таможенного

союза 019/2011 «О безопасности средств индивидуальной защиты» Утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 9 декабря 2011 г. № 878.

REFERENCES:

1. Evaluation of toxicity and dangers of disinfectants: MU 1.2.1105-02 – m.: Federal Center of hygiene and Epidemiology, 2002. (in Russian)
2. Laboratory research and testing Methods of disinfection tools to assess

their effectiveness and safety: Manual R 4.2.2643-10. – M.: Federal Center of hygiene and epidemiology, 2010.-615 s. (in Russian)
3. Tihomirov Y.P., Mironov L.A., Korobeynikova A.V., Egorova, G.I.

Improving the efficiency of individual respiratory protection of workers of medical institutions: methodical recommendations. – SPb.: ZAO "N sec" Portable PPE "to them. A.A. Gunjaeva, 2007. - 48 s. (in Russian)
4. Technical regulations Customs Union

019/2011 "On safety PPE" Approved. The Commission of the Customs Union on December 9, 2011, No. 878. (in Russian)

T.A. Lukicheva¹, A.V. Korobeynikova², A.S. Filin¹

APPLICATION OF PERSONAL RESPIRATORY PROTECTION FOR PREVENTING ADVERSE EFFECTS OF DISINFECTANTS

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

²Test-S.-Petersburg Ltd., 195027, Saint-Petersburg, Russian Federation

The modern approach for the reasonable choice of personal respiratory protective equipment (PPE) used in medical organizations when working with disinfectants is described. The discrepancy between the recommendations on choice of PPE listed in «precautions» section of the instructions for the use of disinfectants and PPE that can effectively protect human body from the harmful effects of chemicals contained in disinfectants is shown. Recommendations on choice of effective filters of PPE when working with various disinfectants are given.

Keywords: *disinfectant, active substance, personal respiratory equipment, justification for the choice of personal respiratory equipment.*

Материал поступил в редакцию 24.09.2018 г.



СЪЕЗДЫ, КОНФЕРЕНЦИИ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ «РАЦИОНАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ И ОТХОДАМИ И ЦИРКУЛЯРНАЯ ЭКОНОМИКА»

11.09 - 13.09. 2018 г., г. Чэнду (Китайская Народная Республика)

Симпозиум «Рациональное управление химическими веществами и отходами и циркулярная экономика» был организован ЮНЕП и Международным союзом химических ассоциаций при поддержке Китайской федерации нефтяной и химической индустрии.

В симпозиуме приняли участие директор отделения ЮНЕП по химии, охране здоровья и окружающей среды Якоб Дюер, директор отделения ЮНЕП по технологиям, промышленности и экономике Лигиа Норонха, офицеры ЮНЕП, представители Евросоюза, директор департамента агентства по охране окружающей среды Канады, посол Швеции в КНР, президенты Международного союза химических ассоциаций, Китайской федерации нефтяной и химической индустрии, Европейского союза производителей химической продукции, Американского союза производителей химической продукции, Международной ассоциации производителей полимеров, руководители компаний «ДАО», «Налко», «БАСФ», «ЭкксонМобил», «3М» и другие, представители министерств и ведомств США, КНР, Южной Кореи, Швеции, Вьетнама, руководители неправительственных организаций. От Российской Федерации по приглашению ЮНЕП в симпозиуме приняла участие директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора Х.Х.Хамидулина.

Симпозиум был организован следующим образом: на пленарных заседаниях ставились принципиальные вопросы для обсуждения, затем за круглыми столами проводилась дискуссия по обсуждаемым темам.

Прежде всего, рассматривались вопросы, «что такое циркулярная экономика», ее роль в регулировании химических веществ и отходов.

Циркулярная модель экономики как одна из целей устойчивого развития, принятого 25 сентября 2015 г. государствами – членами ООН, направлена на рациональное использование природных ресурсов и снижение загрязнения окружающей среды. Основным принципом внедрения данной

модели экономики является обеспечение максимальной эффективности от каждого процесса в жизненном цикле товара или услуги, поэтому обращение с отходами становится одним из приоритетных направлений данной экономики. Этот тип экономики характеризуется «3R» – Reduce, Reuse and Recycle: оптимизация производственного процесса, повторное или совместное использование продукта, переработка отходов. В этой связи, как отмечали представители ЮНЕП, возникает необходимость экспертной оценки безопасности для здоровья новых видов сырья, производственных технологий, способов переработки отходов и конечной продукции из отходов производства и потребления.

На пленарных заседаниях были приведены примеры наилучших практик циркулярной экономики. Это замена не возобновляемого ископаемого сырья возобновляемым сырьем, либо устойчиво производимой биомассой, либо сырьем из отходов, таких как полимеры. В целях реализации циркулярной экономики, такие компании, как «БАСФ», используют в производстве возобновляемые источники в качестве сырья, что способствует отсутствию образования отходов и загрязнения окружающей среды. Международная ассоциация производителей полимеров ставит своей задачей, чтобы к 2030 г. 100% упаковки из полимеров подвергалось рециклингу и восстановлению, а к 2040 г. к 100% повторному использованию, рециклингу и восстановлению. Кроме того, обсуждался вопрос перехода на био-разлагаемые полимеры. Поднимались вопросы, кто должен определять политику в области циркулярной экономики, кто должен быть вовлечен в процесс. Заинтересованными сторонами этого процесса являются: бизнес, государственные органы, СМИ, неправительственные организации, граждане.

Говоря о государственных органах, то промышленные и экономические ведомства должны стимулировать внедрение наилучших доступных технологий в практику. Структуры, стоящие на страже здоровья и окружающей среды, должны

осуществлять экспертную оценку безопасности новых видов сырья, технологических процессов, процессов по переработке и восстановлению отходов.

Для Российской Федерации в практическом плане переход к модели циркулярной экономики является остро актуальным, прежде всего ввиду высоких объемов образующихся отходов, которые в 2015 г. составили 5062,2 млн тонн, из которых 60 млн тонн составляли твердые коммунальные отходы.

Статистические данные показывают, что самой загрязняющей сферой в России является добыча полезных ископаемых, а именно: добыча топливно-энергетических полезных ископаемых. В 2015 г. на них пришлось 3106,6 млн тонн отходов из общей массы за 2015 г., то есть более половины всего мусора. Уровень переработки отходов в России составляет лишь 5–7%, а более 90% мусора направляется на полигоны и несанкционированные свалки, поэтому количество накопленных отходов растет с каждым годом.

По данным Министерства природных ресурсов и экологии уровень переработки отходов составляет лишь 8% твердых коммунальных отходов.

Принимая во внимание такую сложную ситуацию руководство страны принимает меры, которые отражены в ужесточении законодательства, переходе к наилучшим доступным технологиям, производству биоразлагаемых полимеров, внедрению производственной системы TOYOTA (TPS), химического лизинга.

□ Особенно важными для потенциального развития циркулярной экономики в стране можно назвать:

- «Стратегию инновационного развития Российской Федерации на период до 2020 года»,
- «Основы государственной политики в области экологического развития Российской Федерации на период до 2030 года»,
- «Стратегию экологической безопасности России до 2025 года».

□ В РФ созданы справочники наилучших доступных технологий, в том числе справочник технологий по обращению с отходами.

В химической индустрии это порядка 50 технологий основных химических производственных процессов.

□ Производство биоразлагаемых полимеров. По состоянию на 2017 г. производство биоразлагаемых полимеров не превышает 100 тонн в год. В то же время спрос на биополимеры в стране находится на уровне 10-20 тыс тонн в год. В качестве сырья используется 80% молочная кислота. Кроме того, в качестве сырья для биоразлагаемых полимеров могут использоваться картофель, зерно, кукуруза, целлюлоза.

□ Внедрение принципов TPS (Toyota Production System). Эта система успешно внедрена на предприятиях «Группа ГАЗ», «Русал», «Ярославский завод дизельной аппаратуры», «Иркутскэнерго». Отдельные элементы на таких предприятиях, как «КАМАЗ», «Корпорация ВСМПО-АВИСМА» (российская металлургическая компания), «АВТОВАЗ», «Магнезит», «Сибур-Русские шины».

□ Внедрение химического лизинга, например в очистке воды. Замена жидкого хлора на гипохлорит натрия, который также эффективен для обеззараживания воды, но гораздо менее опасен, позволило ГУП «водоканал Санкт-Петербург» сократить почти на 33% расходы на обеззараживание, отказаться от высокотоксичного жидкого хлора, тем самым снизив нагрузку на окружающую среду и сделать процесс более безопасным для сотрудников.

В стране есть понимание, что преимуществом перехода на циркулярные процессы является:

- снижение издержек в связи с увеличением ресурсоэффективности,
- увеличение конкурентоспособности,
- снижение вредного экологического и социального воздействия бизнеса,
- положительная репутация компании,
- возможности для развития нового или смежного бизнеса,
- улучшение позиции по сравнению с компаниями, зависящими от добычи первичных природных ресурсов (в связи с ценовой нестабильностью в скором будущем при растущем спросе и уменьшающемся предложении первичных ресурсов).

**Директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ»
Роспотребнадзора
Х.Х. Хамидулина**

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.22 : 615.917

ТОКСИЧНОСТЬ 4,6,6-ТРИМЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТ-3-ЕН (α -ПИНЕН) И 6,6-ДИМЕТИЛ-2-МЕТИЛБИЦИКЛО[3.1.1]ГЕПТАН (β -ПИНЕН)

О.В. Бударина¹, Л.А. Федотова^{1,2},
З.В. Шипулина¹, Т.Д. Потапченко¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» (ФГБУ «ЦСП» Минздрава России), 119121, г. Москва, Российская Федерация

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России) 125993, г. Москва, Российская Федерация

В настоящей работе представлены результаты экспериментальных токсикологических и ольфакто-одориметрических исследований по обоснованию максимальных разовых предельно допустимых концентраций α - и β -пиненов в атмосферном воздухе городских и сельских поселений.

Ключевые слова: максимальная разовая предельно допустимая концентрация; токсичность; опасность; ольфакто-одориметрические исследования.

Введение. α - и β -пинены, одни из самых распространенных в природе терпенов, относятся к химической группе циклических терпенов, являются компонентами различных скипидаров и многих эфирных масел и применяются как растворители лаков, восков, красок, как сырье в производстве камфена и камфоры, терпингидрата, флотационных масел, инсектицидов, ряда душистых веществ (в частности, терпинеола), а также для получения аллооцимена, мирцена и пинана, широко используемых в синтезе многих душистых веществ.

α -пинен – химическое название по IUPAC 4,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гепт-3-ен; синоним: 2,6,6-триметилбицикло[3,1,1]гепт-2-ен; 2-пинен; C₁₀H₁₆; CAS: 80-56-8; не растворим в воде, хорошо – в органических растворителях.

β -пинен – химическое название по IUPAC 6,6-диметил-2-метилбицикло [3,1,1] гептан; синоним: 6,6-диметил-2-метиленибицикло[3,1,1]гептан;

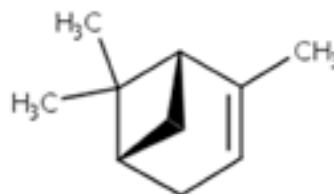


Рис. 1. Структурная формула α -пинена .

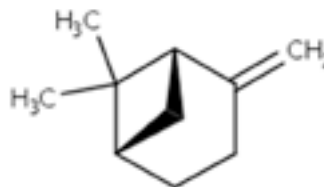


Рис. 2. Структурная формула β -пинена

Бударина Ольга Викторовна (Budarina Olga Viktorovna), кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, vozduch2002@mail.ru

Федотова Лионелла Айдыновна (Fedotova Lionella Aidinovna), кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России; доцент кафедры гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, fedotov2003@mail.ru

Потапченко Тимур Дмитриевич (Potapchenko Timur Dmitrievich), младший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, timurpotapchenko@mail.ru

Шипулина Зинаида Викторовна (Shipulina Zinaida Viktorovna), старший научный сотрудник лаборатории гигиены атмосферного воздуха и жилой среды ФГБУ «ЦСП» Минздрава России, vozduch2002@mail.ru

нопинен; $C_{10}H_{16}$; CAS: 127-91-3; не растворим в воде, хорошо – в органических растворителях.

Материал и методы исследования. Эксперимент по определению параметров острой токсичности ранее был проведён сотрудниками лаборатории гигиены атмосферного воздуха под руководством д.м.н. Л.А.Тепижиной. α -пинен вводили белым крысам-самцам однократно в желудок в растительном масле, поскольку вещество не растворимо в воде. 10 крысам-самцам породы Вистар были введены следующие дозы α -пинена: 0, 2020, 3200, 5000, 7800 мг/кг. Клиническая картина отравления характеризовалась возбуждением, а затем вялостью, слабостью и малой подвижностью животных. Гибель крыс наблюдалась в течение первых трех суток, что свидетельствует о слабо выраженном кумулятивном действии α -пинена. Из полученных данных была рассчитана LD_{50} , равная 3700 мг/кг. Количество смертей в зависимости от дозы составило: 2 из 10 – 2020 мг/кг; 5 из 10 – 3200 мг/кг; 6 из 10 – 5000 мг/кг; 9 из 10 – 7800 мг/кг. При вскрытии погибших животных макроскопически было обнаружено венозное полнокровие печени, сердца, масса этих органов увеличена; почка имела сероватый оттенок, селезенка незначительно атрофирована.

β -пинен вводили двум группам крыс разных полов, в дозах 1590; 2150; 2930; 3980 и 5410 мг/кг соответственно, при этом дозы LD_{50} составили для крыс-самцов – 3387 мг/кг, для крыс-самок – 3415 мг/кг. Клиническая картина отравления была идентична воздействию α -пинена и характеризовалась возбуждением, а затем вялостью и малой подвижностью животных.

α - и β -пинены вызывали слезотечение, гиперемию слизистой оболочки глаза и отек слезного канала. Животные почёсывали и жмурили глаза. На 2-е сутки указанные симптомы сохранялись, хотя и были менее выражены, а на 3-и сутки состояние не отличалось от контроля.

Результаты проведенных исследований показали, что α - и β -пинены по параметрам острой токсичности относятся к умеренно опасным веществам (3 класс опасности) [1], при этом обладающими умеренно выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки. Согласно литературным данным [2], признаки раздражения верхних дыхательных путей, выявленные у работающих с эфирными маслами, возникают при концентрациях от 5 до 380 мг/м³, при этом изменения со стороны обонятельного анализатора происходят при гораздо меньших концентрациях эфирных масел (от 0,00028 до 0,005 мг/м³). Поэтому гигиенические нормативы в атмосферном воздухе указанных веществ должны быть установлены прежде всего на основе ольфакторного действия. На сегодняшний день утверждён

ОБУВ α -пинена на уровне 0,2 мг/м³ [3] (критерий нормирования – порог запаха в воде).

Проведение экспериментальных ольфакто-одориметрических исследований α - и β -пиненов (содержание основного вещества – 98% и 99% соответственно) осуществлялось в соответствии с [4, 5] на динамическом ольфактометре ЕСОМА T08 (Германия).

Оба вещества были введены в заполненный чистым воздухом мешок из налофана в количестве 6-10 мкл и проанализированы с помощью хромато-масс-спектрометрического метода. Химико-аналитические исследования по количественному определению терпеновых соединений, содержащихся в воздушной среде мешка, выполнены в лаборатории физико-химических исследований ФГБУ «ЦСП» Минздрава России. Анализ проведен с использованием метрологически аттестованного оборудования: хромато-масс-спектрометра Focus GC с DSQ II (США).

В ходе эксперимента каждому испытуемому несколько раз предъявлялась серия из 8-10 концентраций (разведений) исследуемых веществ. С каждым ощущением запаха испытуемыми должна быть нажата кнопка «да, есть запах», при этом одновременно ими велась запись об интенсивности ощущаемого запаха. Предъявление концентраций испытуемым сочеталось с предъявлениями чистого воздуха в соответствии с заложенной программой подач разведений (в каждой серии концентраций было 2 предъявления чистого воздуха). В конце каждого раунда испытуемые делали запись о характере запаха. Общее количество ольфакто-одориметрических определений составило 360.

Статистический анализ данных проводили с помощью компьютерной программы Probit Analysis (v.4.0).

Результаты и обсуждение. Перед проведением ольфакто-одориметрических исследований вся группа испытуемых, отобранных согласно [3], была ознакомлена с запахом вышеперечисленных веществ; при этом испытуемые охарактеризовали его как смолистый, хвойный.

По результатам ольфакто-одориметрических исследований терпеновых соединений проведен анализ зависимости вероятности ощущения запаха указанных веществ от их концентрации в воздухе (табл. 1 и 2).

Аналитическая обработка данных эксперимента показала, что зависимости вероятности ощущения запаха изученных веществ от их концентрации описываются формулами: $y = -0,2147 + 2,422 \cdot x$ (α -пинен); $y = -1,4539 + 3,751 \cdot x$ (β -пинен), где x – lg концентрации, y – эффект в пробитах.

Вычисленный 16%-ный вероятностный порог ощущения запаха (EC_{16}) на основе вышеприве-

Таблица 1

Зависимость вероятности ощущения запаха α -пинена от его концентрации в воздухе

Концентрация α -пинена, мг/м ³	Сумма предъявлений	Число положительных ответов	Процент положительных ответов
0,25	18	1	5,6%
0,5	18	3	16,7%
1,0	18	7	38,9%
2,0	18	13	72,2%
4,0	18	16	88,9%
8,0	18	18	100%
16,0	18	18	100%

Таблица 2

Зависимость вероятности ощущения запаха β -пинена от его концентрации в воздухе

Концентрация β -пинена, мг/м ³	Сумма предъявлений	Число положительных ответов	Процент положительных ответов
1,2	27	3	11,1%
2,4	27	14	51,9%
4,8	27	23	85,2%
9,6	27	27	100%
19,1	27	27	100%
38,2	27	27	100%

денных формул составил 0,476 мг/м³ (α -пинен); 1,326 мг/м³ (β -пинен). При анализе на пробитной сетке этой зависимости угол наклона прямых составил 31° (α -пинен) и 43° (β -пинен).

Заключение: согласно «Временным методическим указаниям по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест», в качестве гигиенического норматива в атмосферном воздухе населенных мест была рекомендована максимальная разовая ПДК в соответствии с 16%-ным порогом ощущения запаха и коэффициентом запаса, равным 2,0 – для β -пинена и 1,5 – для α -пинена, составила: α -пинена – 0,3 мг/м³ (класс опасности 4); β -пинена – 0,6 мг/м³ (класс опасности 3).

Для контроля содержания α -пинена и β -пинена разработана методика измерений массовой концентрации α -пинена, β -пинена, камфена, 3-карена, лимонена и расчета их суммарной массовой концентрации при определении содержания летучих органических соединений, образующихся при высокотемпературной обработке древесины производства ДСП, в атмосферном воздухе методом хромато-масс-спектрометрии, которая аттестована в соответствии с ГОСТ Р 8.563-2009 «Государственная система обеспечения единства измерений. Методики (методы) измерений», ГОСТ Р ИСО 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений» №205-31/RA.RU.311787-2016/2016 от 02.09.2016г.

Максимально разовые ПДК α -пинена и β -пинена в атмосферном воздухе утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31.05.2018

№ 37 «Изменения в гигиенические нормативы ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреещева Н.Г., Пинигин М.А. Обоснование максимально разовых ПДК атмосферных загрязнителей по их вероятностным порогам запаха, классам опасности и коэффициентам запаса. // В сб.: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды. М., ИОКГ им.А.Н.Сысина, 1978, 6, с.75-76.
2. Бударина О.В., Пинигин М.А., Федотова Л.А., Сабирова З.Ф., Потапченко Т.Д. Современные методические подходы к экспериментальному обоснованию допустимого содержания в атмосферном воздухе веществ, обладающих запахом // Токсикологический

вестник, № 4 – 2017 г.
3. Бударина О.В., Пинигин М.А., Федотова Л.А., Сабирова З.Ф., Шипулина З.В. Обоснование максимальной разовой предельно допустимой концентрации летучих органических соединений, образующихся при высокотемпературной обработке древесины производства ДСП, в атмосферном воздухе населенных мест // Токсикологический вестник, №6 – 2017 г.
4. Вредные химические вещества. Природные органические соединения (под ред. В.А.Филова, Ю.И.Мусяичука,

Б.А.Ивина). С.Петербург: 1998. 498с.
5. Временные методические указания по обоснованию предельно допустимых концентраций (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, №4681-88, МЗ СССР, М., 1989. 110с.
6. ГОСТ 12.1.007-76. Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. Утвержден и введен в действие Постановлением Госкомстата СССР от 10 марта 1976 г. № 579. Изменение № 1 к ГОСТ 12.1.007-76.

7. Европейский стандарт «CEN (2003). Air quality – Determination of odour concentration by dynamic olfactometry. EN 13725:2003», European committee for standardisation.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 31.05.2018 № 37 «Изменения в гигиенические нормативы ГН 2.1.6.3492-17 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений».

REFERENCES:

1. Andreesheva N.G., Pinigin M.A. Justification of the single maximum permissible concentrations of atmospheric pollutants according to their probabilistic thresholds of odor, hazard classes and safety factors. // In book: Hygienic aspects of environmental protection. M., A.N. Sisin IOKG, 1978, 6, pp. 75-76. (in Russian)
2. Budarina O.V., Pinigin M.A., Fedotova L.A., Sabirova Z.F., Potapchenko T.D. Modern methodological approaches to

experimental justification of permissible concentrations of substances with odor in atmospheric air. // Toxicological Review, № 4 – 20(in Russian)
3. Budarina O.V., Pinigin M.A., Fedotova L.A., Sabirova Z.F., Shipulina Z.V. Justification of single maximum permissible concentrations of volatile organic compounds formed during the high temperature processing of wood chipboard production in the atmospheric air of populated areas. // Toxicological Review,

№ 6 – 20(in Russian)
4. Harmful chemicals. Natural organic compounds (ed. by Filov V.A., Musiichuk Yu.I., Ivin B.A.). St. Petersburg, 1998, 498p. (in Russian)
5. Temporary methodical guidelines on justification of maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in the atmospheric air of populated areas, №4681-88, Ministry of Health of the USSR, M., 19110p. (in Russian)
6. GOST 12.1.007-System of occupational

safety standards. Harmful substances. Classification and General Safety requirements. (in Russian)
7. Air quality – Determination of odor concentration by dynamic olfactometry. EN 13725:2003, European Committee for Standardization, 20(in Russian)
8. GN 2.1.6.3492-Maximum permissible concentrations (MPC) of pollutants in the atmospheric air of urban and rural settlements. (in Russian)

O.V. Budarina¹, L.A. Fedotova^{1,2}, Z.V. Shipulina¹, T.D. Potapchenko¹

TOXICITY OF 4,6,6-TRIMETHYLBICYCLO[3.1.1]HEPT-3-ENE (α -PINENE) AND 6,6-DIMETHYL-2-METHYLBICYCLO[3.1.1]HEPTANE (β -PINENE)

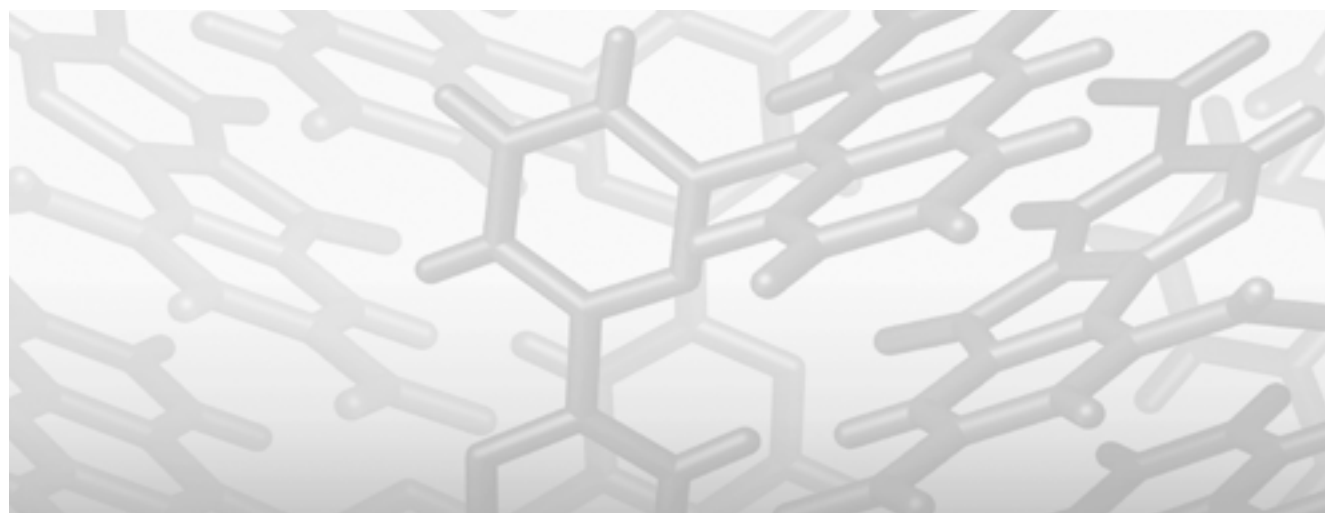
¹Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, RF Ministry of Health, 119121, Moscow, Russian Federation

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

The article presents the results of experimental toxicological and olfacto-odometric studies on maximal (one-time) allowable concentrations of α - and β -pinene in ambient air of urban and rural settlements.

Keywords: maximal (one-time) allowable concentration, toxicity, hazard, olfacto-odometric studies.

Материал поступил в редакцию 03.07.2018 г.



НАС СПРАШИВАЮТ

Классифицированный в соответствии с требованиями Федерального закона РФ от 21 июля 1997 г. №116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» метанол по параметрам острой токсичности при воздействии на живые организмы экспертной организацией не классифицируется как высокотоксичное и токсичное вещество. Вместе с тем, в литературе имеются данные о смертельной дозе для человека при поступлении через рот на уровне 143 мг/кг. Просим дать разъяснение относительно сложившейся ситуации.

Ответ:

В соответствии с Приложением 1 №116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов» к категории опасных производственных объектов относятся объекты, на которых: получают, используются, перерабатываются, образуются, хранятся, транспортируются, уничтожаются в указанных в приложении 2 к настоящему Федеральному закону количествах опасные вещества следующих видов:

- токсичные вещества - вещества, способные при воздействии на живые организмы приводить к их гибели и имеющие следующие характеристики:
- средняя смертельная доза при введении в желудок от 15 миллиграммов на килограмм до 200 миллиграммов на килограмм включительно;
- средняя смертельная доза при нанесении на кожу от 50 миллиграммов на килограмм до 400 миллиграммов на килограмм включительно;
- средняя смертельная концентрация в воздухе от 0,5 миллиграмма на литр до 2 миллиграммов на литр включительно;
- высокотоксичные вещества - вещества, способные при воздействии на живые организмы приводить к их гибели и имеющие следующие характеристики:
- средняя смертельная доза при введении в желудок не более 15 миллиграммов на килограмм;
- средняя смертельная доза при нанесении на кожу не более 50 миллиграммов на килограмм;
- средняя смертельная концентрация в воздухе не более 0,5 миллиграмма на литр.

Представленные в следующих отечественных и зарубежных источниках информации: Вредные химические вещества. Галоген- и кислородсодержащие органические соединения. Спр. п/р В.А. Филова и др.-С.-П., Химия, 1994; CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances; ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH; OECD SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE, данные о средних смертельных дозах и концентрациях при внутрижелудочном (DL_{50} -4613-6866 мг/кг крысы, 7300 мг/кг, мыши), назоном (DL_{50} 15800-20000 мг/кг, кролики) и ингаляционном (CL_{50} 83,2- 128,8 мг/л, 4 ч, крысы) путях поступления в

организм не позволяют отнести метанол к токсичным или высокотоксичным веществам.

Что касается смертельной дозы метанола для человека 143 мг/кг, неправомерно использование этой величины для оценки токсичности и опасности в соответствии с Федеральным законом РФ от 21 июля 1997 г. № 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов», т.к, во-первых, эта величина не имеет статистической значимости и приводится условно.

Во-вторых, летальная доза для человека при проглатывании зависит от индивидуальной чувствительности организма (чувствительность к метанолу одного и того же человека также непостоянна), состояния наполнения желудка, количества одномоментно принятого этанола и т.д. и исходя из вышеизложенного летальная доза по данным разных авторов может составлять: 57, 143, 429, 1143 и 2286 мг/кг.

В-третьих, метанол – сильный яд, с резко выраженным кумулятивным эффектом, обладающий направленным действием на нервную и сосудистую системы, зрительные нервы, сетчатку глаз (поражение зрения, вплоть до слепоты, возможно при всех способах поступления в организм). При отравлении через желудок метанол вызывает циркуляторный коллапс; недостаточная насыщенность крови кислородом и ацидоз играют важную роль в картине отравления. Особую токсичность метанола связывают с образованием в организме формальдегида и муравьиной кислоты. Ацидоз и офтальмологические изменения типичные первичные эффекты, которые не встречаются у грызунов, т.к последние эффективно выводят формальдегид.

Исходя из вышеизложенного, следует сделать вывод, что при оценке токсичности и опасности метанола в соответствии с Федеральным законом РФ от 21 июля 1997 г. № 116-ФЗ «О промышленной безопасности опасных производственных объектов», были использованы требуемые законом показатели токсичности, в число которых показатели направленного действия на органы мишени не входят.

Директор ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора
Х.Х. Хамидулина

БЮЛЛЕТЕНЬ



Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ

ВЕЩЕСТВА, ОБЛАДАЮЩИЕ МУТАГЕННЫМ ДЕЙСТВИЕМ. КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ

Актуальность. В целях разработки эффективных мероприятий по минимизации риска воздействия химических веществ и широкого информирования населения в странах Европейского союза, США и ряде других государств создаются национальные перечни веществ, потенциально опасных по тому или иному виду воздействия на организм.

В настоящее время государства уделяют большое внимание мутагенному и/или генотоксическому действию химических веществ. Это обусловлено медико-социальной значимостью последствий данного процесса, приводящего к онкологическим заболеваниям. В Российской Федерации была разработана классификация пестицидов по мутагенному эффекту, а при разработке баз данных о химических веществах наряду с другими специфическими эффектами уделялось внимание мутагенному действию. Вместе с тем, информация о мутагенности веществ, обращающихся в стране, ограничена. Поэтому *целью наших исследований* было выявление химических веществ, обладающих мутагенным и/или генотоксическим действием для создания национального перечня, гармонизированного с международными требованиями.

Создание национального перечня направлено на разработку управленческих решений для предотвращения и снижения риска воздействия мутагенов на организм работающих и населения, профилактику злокачественных новообразований, а также унификацию классификации и маркировки соединений в соответствии с международной признанной классификацией Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС).

Методы исследования. Разработке перечня предшествовал анализ Европейского регламента № 1907/2006 по регистрации, оценке и авторизации химических веществ (REACH), а также Регламента ЕС № 1272/2008 о класси-

фикации, маркировке и упаковке химических веществ и смесей (CLP), которые позволили выделить более 589 химических веществ. Научно-исследовательская работа по формированию перечня мутагенов и/или генотоксикантов потребовала анализа монографий Международного агентства по изучению рака (МАИР), а также огромного массива данных зарубежных и отечественных источников информации. Для всех выделенных мутагенов был осуществлен сбор и анализ информации о мутагенной активности с использованием следующих баз данных: Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора; Международного агентства по изучению рака (IARC); Регистра токсических эффектов химических соединений (RTECS); Национальной системы по токсикологии США (National Toxicology Program (US NTP); Center for disease control and prevention (The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), США; Европейского Химического Агентства (ECHA); Организации экономического сотрудничества и развития (ОЭСР, echemportal.oecd).

Результаты исследования. В соответствии с СГС мутагены могут быть классифицированные как мутагены 1 класса опасности – вызывающие наследуемые мутации или которые следует рассматривать, как если бы они вызывали наследуемые мутации в зародышевых клетках человека и 2 класса опасности – химические вещества, которые вызывают опасение за состояние здоровья людей в связи с возможностью вызывать наследственные мутации в зародышевых клетках человека. В рамках 1 класса опасности мутагены могут подразделяться на два подкласса:

1А – Вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека (Критериями служили: положительные результаты эпидемиологических исследований).

1В – Вызывающие наследуемые мутации в зародышевых клетках человека (критериями которого являлись: положительный результат испытаний *in vivo* наследуемой мутагенности зародышевых клеток млекопитающих; положительный результат испытаний *in vivo* соматической мутагенности клеток млекопитающих в сочетании с данными о потенциальной способности вещества вызывать мутации зародышевых клеток. Такое вспомогательное доказательство может быть получено в результате испытаний мутагенности/генотоксичности *in vivo* в отношении зародышевых клеток или наличия доказательств о способности вещества или его метаболитов взаимодействовать с генетическим материалом зародышевых клеток; положительные результаты испытаний мутагенной активности на зародышевых клетках человека без передачи потомству, например повышение частоты анеуплоидии сперматозоидов у подверженных воздействию людей).

Проведенный анализ позволил 438 химических веществ отнести к классу опасности 1В (табл.1). Ни одно из классифицированных веществ не было отнесено к классу опасности 1А (положительные результаты эпидемиологических исследований). 151 соединение по мутагенной активности отнесены ко 2 классу опасности (табл.2).

Заключение. Создание национального перечня направлено на обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения при воздействии химических факторов, разработку управленческих решений по предотвращению и минимизации риска воздействия мутагенов на организм работающих и населения, профилактику злокачественных новообразований, осуществление социально-гигиенического мониторинга, а также унификацию оценки опасности химических веществ в среде обитания человека, а также в составе химической продукции и отходов производства и потребления.

Таблица 1 (печатается с продолжением в следующих номерах журнала)
Мутагены, отнесенные к классу опасности 1В

№ п/п	Мутагены, отнесенные к классу опасности 1В	CAS no.	Класс опасности по СГС
1	2Н-1,3,2-оксазафосфорин-2-амин, N, N-бис (2-хлорэтил) тетрагидро-, 2-оксид, моногидрат	6055-19-2	1В
2	9-метоксипсорален	298-81-7	1В
3	Азатиоприн	446-86-6	1В
4	Бусульфан	55-98-1	1В
5	Хлорамбуцил	305-03-3	1В
6	Хлорамфеникол	56-75-7	1В
7	Цисплатин	15663-27-1	1В
8	Циклофосфамид	50-18-0	1В
9	Этанол	64-17-5	1В
10	Эторозид	33419-42-0	1В
11	Гризеофульвин	126-07-8	1В
12	Ломустин	13010-47-4	1В
13	Мельфалан	148-82-3	1В
14	Фентоин	57-41-0	1В
15	Тиотепа	52-24-4	1В
16	Афлатоксин В1	1162-65-8	1В
17	[(2-метилпропокси) тиоксометил] карбаминовой кислоты	103122-66-3	1В
18	О-гексил-N-этоксикарбонилтиокарбамат	-	1В
19	Гексаметилфосфорамид	680-31-9	1В
20	Диметил {2 - [(гидроксиметил) карбамоил] этил} фосфонат	-	1В

21	Диэтилсульфат	64-67-5	1B
22	Оксид хрома	1333-82-0	1B
23	Дихромат калияw	7778-50-9	1B
24	Дихромат аммония	7789-09-5	1B
25	Дихромат натрия	10588-01-9	1B
26	Хромилхлорид	14977-61-8	1B
27	Хромат калия	7789-00-6	1B
28	Хромат натрия	7775-11-3	1B
29	Фторид кадмия	7790-79-6	1B
30	Хлорид кадмия	10108-64-2	1B
31	Сульфат кадмия	10124-36-4	1B
32	Бутан, бутадиен, изобутан	106-97-8 [1] 75-28-5 [2]	1B
33	1,3-бутадиен, бута-1,3-диен	106-99-0	1B
34	Бензол	71-43-2	1B
35	Бенз(а)пирен	50-32-8	1B
36	1,2-дибромо-3-хлорпропан	96-12-8	1B
37	Этиленоксид	75-21-8	1B
38	Пропилен окид	75-56-9	1B
39	2,2'-биоксиран	1464-53-5	1B
40	2-хлор-6-фтор-фенол	2040-90-6	1B
41	Метил акриламидометоксиацетат	77402-03-0	1B
42	Метилакриламидогликолят	77402-05-2	1B
43	2-нитротолуол	88-72-2	1B
44	4,4'-оксиданилин	101-80-4	1B
45	3 - [(2-хлорэтил) амин] -1-пропанол гидрохлорид	40722-80-3	1B
46	Этиленамин	151-56-4	1B
47	Карбендазим, 2- (метоксикарбониламино) бензимидазол	10605-21-7	1B
48	Беномил	17804-35-2	1B
49	Колхицин	64-86-8	1B
50	1,3,5-трис (оксиранилметил) -1,3,5-триазин-2,4,6 (1 Н, 3Н, 5Н) -трион	2451-62-9	1B
51	Акриламид, проп-2-енамид	79-06-1	1B
52	1,3,5-триазин-2,4,6- (1Н, 3Н, 5Н) -трион-1,3,5-трис (оксиранилметил) -	59653-74-6	1B
53	N- [6,9-дигидро-9 - [[2-гидрокси-1- (гидроксиметил) этокси] метил] -6-оксо-1Н-пурин-2-ил] -ацетамид	84245-12-5	1B
54	Смоляные масла, буроугольные; легкая нефть (Дистиллят от буроугольного дегтя, кипящего в диапазоне примерно от 80 до 250°C (176°F до 482°F). Состоит в основном из алифатических и ароматических углеводородов и одноосновных фенолов)	94114-40-6	1B*
55	Головные фракции бензола (угольного); редистиллят легкой нефти, с низкой температурой кипения. [Дистиллят от легкой нефти коксовой печи, имеющий примерный диапазон перегонки ниже 100°C (212°F). Состоит в основном из C4-C6 алифатических углеводородов)	65996-88-5	1B*

56	Дистилляты (каменноугольная смола), фракции бензола, с высоким содержанием бензола, толуола, ксилола; редистиллят легкой нефти, с низкой температурой кипения; [Остаток от перегонки сырого бензола для извлечения бензолных фронтов. Состоит в основном из бензола, толуола, ксилола, кипящих в диапазоне примерно от 75°C до 200°C(167°F до 392°F).]	101896-26-8	1B*
57	Ароматические углеводороды, с высоким содержанием C6-10, C8 ; редистиллят светлой нефти, с низкой температурой кипения	90989-41-6	1B*
58	Ароматический растворитель, получаемый из каменноугольной или древесной смолы (угольный); редистиллят легкой нефти, с низкой температурой кипения	85536-17-0	1B*
59	Ароматический растворитель, получаемый из каменноугольной или древесной смолы (угольный), ксилон-стирол разбавленный; редистиллят легкой нефти, со средней температурой кипения	85536-20-5	1B*
60	Ароматический растворитель, получаемый из каменноугольной или древесной смолы (угольный), содержащий бензофуран-стирол; редистиллят легкой нефти, со средней температурой кипения	85536-19-2	1B*
61	Сырая нефть (угольная), остатки перегонки; редистиллят легкой нефти, с высокой температурой кипения [Остатки, оставшиеся от перегонки извлеченной сырой нефти. Состоит в основном из нафталина и продуктов конденсации индена и стирола]	90641-12-6	1B*
62	Ароматические углеводороды, C8 ; редистиллят легкой нефти, с высокой температурой кипения	90989-38-1	1B*
63	Ароматические углеводороды, C8-9, побочные продукты полимеризации углеводородной смолы; редистиллят легкой нефти, с высокой температурой кипения [Комплексное сочетание углеводородов, полученное от выпаривания растворителя в вакууме из полимеризованной углеводородной смолы. Оно состоит в основном из ароматических углеводородов, имеющих количество углерода в основном в диапазоне C8-C9 и кипящих в диапазоне примерно от 120°C до 215°C (248°F до 419°F).]	91995-20-9	1B*
64	Ароматические углеводороды, C9-12, от перегонки бензола; редистиллят легкой нефти, с высокой температурой кипения.	92062-36-7	1B*
65	Остатки экстракта (угольные), фракции бензола щелочные, экстракта кислоты; остатки экстракта легкой нефти, с низкой температурой кипения. (Редистиллят от дистиллята, освобожденный от сырых фенолов дегтя и азотистых оснований каменноугольного дегтя, от битуминозного угля с высокой температурой кипения смолы в диапазоне примерно от 90°C до 160°C (194°F до 320°F). Состоит в основном из бензола, толуола и ксилолов.)	91995-61-8	1B*

*- Классификация в качестве мутагена не применяется, если можно доказать, что вещество содержит менее 0,1% бензола (EINECS № 200-753-7, CAS № 71-43-2).



ПОЛОЖЕНИЕ О ПРОВЕДЕНИИ «КОНКУРСА НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ»

1. Общие положения

1.1. Конкурс научных работ молодых ученых и специалистов (далее - Конкурс) проводится с 10 октября 2018 г. по 31 марта 2019 г.

1.2. Организатором конкурса является учредитель журнала «Токсикологический вестник» – ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора.

1.3. Конкурс направлен на дополнительное стимулирование научных исследований, как одну из основ подготовки научных кадров и поощрения активности молодых ученых, повышения профессионального уровня морального стимулирования творческой работы.

1.4. Конкурс проводится по следующим номинациям:

- «Лучшая работа в области профилактической токсикологии»;
- «Лучшая работа в области клинической токсикологии»;
- «Лучшая работа в области лекарственной токсикологии»;
- «Лучшая работа в области экологической токсикологии».

1.5. На конкурс представляются работы молодых ученых и специалистов, выполняющие научные исследования в следующих областях:

- Профилактическая токсикология
- Клиническая токсикология
- Лекарственная токсикология
- Экологическая токсикология

1.6. Категория участников конкурса: молодые врачи-специалисты, а также аспиранты, кандидаты наук, работающие или проходящие обучение в аспирантуре (докторантуре) в возрасте до 35 лет, а также кандидаты и доктора наук в возрасте до 39 лет включительно на момент подачи документов на участие в конкурсе.

1.7. Экспертизу научных работ проводит Конкурсная комиссия, состоящая из ведущих токсикологов страны.

2. Порядок проведения конкурса

2.1. Заявка на участие в конкурсе и сопровождающие материалы представляются в редакцию журнала «Токсикологический вестник».

2.2. В каждой номинации определяется 1 победитель. При значительном количестве участни-

ков Конкурсной комиссией могут определяться лауреаты Конкурса.

2.3. Работы на конкурс представляются электронном виде в редакцию журнала «Токсикологический вестник» на адрес электронной почты: secretary@rosreg.info с пометкой «Конкурс работ молодых ученых».

2.4. К каждой работе, выдвигаемой на конкурс, необходимо приложить следующие документы (в электронной форме - сканы в формате PDF):

- Заявление, выражающее согласие автора (авторов) участвовать в конкурсе, согласие с условиями конкурса, а также согласие автора (авторов) на использование персональных данных в целях проведения конкурсных процедур (Приложение №1);

- Анкету, включающих (Приложение №2):

а) сведения об авторе (авторах), в том числе, контактные данные участника конкурса (рабочий и сотовый телефон, адрес электронной почты), дата рождения;

б) указание на область науки, к которой относится заявка, и коды классификатора (для назначения экспертов)(при возможности);

в) аннотацию наиболее значительных научных результатов, полученных участником лично (не более 2 стр. шрифт 13, полуторный интервал, поля 2.5 см.);

г) данные о месте работы (подразделение организации) и занимаемой должности.

-анкета подписывается заявителем.

- работу оформленную в соответствии с правилами для авторов, размещенными на сайте журнала Токсикологический вестник <http://www.toxreview.ru/info/>;

- согласие на обработку персональных данных (Приложение №3);

- для работ в соавторстве необходимо указывать, в чем состоит личный вклад участника.

2.5. Оценка научных работ молодых врачей, представленных на Конкурс проводится по следующим критериям:

- актуальность,
- научная новизна;
- практическая значимость;
- перспективность внедрения результатов работы;
- оригинальность применяемых методов, аппаратуры для исследований;

- полученные по работе патенты (в т.ч. в соавторстве).

3. Подведение итогов конкурса

3.1. Для определения победителей и лауреатов проводится заседание Конкурсной комиссии, в ходе которой председатель Конкурсной комиссии оглашает результаты экспертизы конкурсных материалов, обсуждается ранжированный список участников Конкурса и на основе рейтинга балльных оценок, достижений соискателей выбираются победители и лауреаты Конкурса.

3.2. Решение о победителях и лауреатах Конкурса принимается на заседании Конкурсной комиссии и доводится до сведения соискателей, их руководителей и всех заинтересованных лиц.

3.3. Результаты Конкурса публикуются на сайте журнала «Токсикологический вестник» <http://www.toxreview.ru>, а также на сайте Регистра по-

тенциально опасных химических и биологических веществ <http://www.rpohv.ru> в течение недели после подведения результатов.

3.4. Победители и лауреаты награждаются соответственно Грамотой, ценным подарком, получают возможность бесплатной годовой подписки на журнал «Токсикологический вестник».

4. Авторские права

Ответственность за соблюдение авторских прав работы, участвующей в конкурсе, несет участник, приславший данную работу на конкурс.

Присылая свою работу на конкурс, авторы дают право оргкомитету конкурса на использование присланного материала в некоммерческих целях (размещение в Интернете, в печатных изданиях, на выставочных стендах).

Присылая свою работу на конкурс, авторы подтверждают свое согласие на обработку и использование персональных данных.

Приложение №1

В Редакцию журнала
«Токсикологический вестник»

Заявление

Прошу допустить мою работу «.....» к участию в конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов. С условиями конкурса ознакомлен. Согласен с использованием предоставленных на конкурс материалов и персональных данных и с размещением их в открытом доступе в целях проведения указанного конкурса.

«__» _____ 2018 г. _____

Приложение №2

Анкета участника конкурса научных работ молодых ученых и специалистов

1. Сведения об участнике конкурса:		
а.	Фамилия, имя и отчество (полностью)	
б.	Дата рождения	
в.	Ученая степень/звание	
г.	Должность	
д.	Рабочий и сотовый телефон	
е.	Адрес электронной почты	

2. Сведения об области науки представленной в работе:		
а.	Наименование области	
б.	Коды классификатора	

3. Данные о месте работы		
а.	Организация	
б.	Подразделение	
в.	Занимаемая должность	

Личная подпись участника конкурса _____ Дата: _____

Приложение №3

СОГЛАСИЕ
на обработку персональных данных

Настоящим во исполнение требований Федерального закона от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных» я, гражданин(ка) Российской Федерации,

« _____ » _____ года рождения, паспорт серия _____ № _____
выдан _____
« _____ » _____ года, адрес регистрации: _____

даю согласие на обработку моих персональных данных, представленных мной в связи с участием в Конкурсе научных работ молодых ученых(далее Конкурсе).

Персональные данные, на обработку которых распространяется данное согласие, включают в себя данные, представленные мною заявления на участие в Конкурсе и прилагаемых к нему документах, в настоящем согласии и в других документах, относящихся к моему участию в Конкурсе.

Под обработкой персональных данных я понимаю сбор, систематизацию, накопление, хранение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передачу), обезличивание, блокирование, уничтожение и любые другие действия (операции) с персональными данными. Обработка персональных данных включает в себя совершение действий, предусмотренных пунктом 3 статьи 3 первой главы Федерального закона от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных».

Настоящее согласие действует со дня его подписания до дня отзыва в письменной форме в соответствии со статьей 9 Федерального закона от 27 июля 2006 года № 152-ФЗ «О персональных данных».

Об ответственности за достоверность всех представленных мною сведений предупрежден(а).

В случаях изменения моих персональных данных обязуюсь сообщать в редакцию журнала Токсикологический вестник в десятидневный срок.

_____ (_____)
(подпись) _____ (Ф.И.О. полностью)

« _____ » _____