

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издаётся с июля 1993 года. Выходит один раз в 2 месяца



Том 29 • № 3 • 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
<https://www.fferisman.ru>

Издание зарегистрировано Министерством печати и информации Российской Федерации. Регистрационный № 0110512.

ИЗДАТЕЛЬ

Филиал «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» ФБУН «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

121087, Москва,
Багратионовский проезд, д. 8, корпус 2
Телефон / факс: +7 499 145 60 23

<https://www.rpohbv.ru>
<https://www.rpohv.ru>

РЕДАКЦИЯ

121087, Москва,
Багратионовский проезд, д. 8, корпус 2
Телефон / факс: +7 499 145 60 23

Заведующая редакцией

Валентина Ивановна Легонькова
Телефон: +7 915 205 95 44
E-mail: valentinalegonkova@yandex.ru

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС

по каталогу «Пресса России»: **38921**

Подписка на электронную версию журнала:

<https://www.toxreview.ru>

САЙТ ЖУРНАЛА

<https://www.toxreview.ru>

Web-редактор *Н.Е. Люблев*

Переводчик *Е.В. Тарасова*

Вёрстка, обработка графического материала *С.М. Мешкорудникова*

ISSN 0869-7922

Токсикологический вестник. 2021. 29(3). С. 64.

Сдано в набор 15.06.2021.

Подписано в печать 22.06.2021.

Формат 60 × 90^{1/8}. Печать офсетная.

Печ. л. 8,0. Усл. печ. л. 7,44. Уч.-изд. л. 4,37.

Тираж 130 экз. Цена свободная.

Отпечатано в типографии

«Московский Печатный Двор»
ООО «Полиграфический комплекс»,
123298, г. Москва, 3-я Хорошёвская ул., 18, к. 1,
офис 201А.

Все права защищены. Охраняется законом Российской Федерации № 5351-1 «Об авторском праве и смежных правах» от 09 июля 1993 г. Нарушение закона преследуется в судебном порядке. Издание и любая часть издания не может быть воспроизведена без письменного согласия издателя.

При перепечатке публикаций с согласия издателя ссылка на журнал «Токсикологический вестник» обязательна.

Ответственность за содержание рекламных материалов несёт рекламодатель.

© ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана»
Роспотребнадзора, 2021

Редакционная коллегия

Главный редактор

ХАМИДУЛИНА Халидя Хизбулаевна
Доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Заместитель главного редактора

ОСТАПЕНКО Юрий Николаевич
Кандидат медицинских наук, доцент (Москва)

Ответственный секретарь

ЕГИАЗАРЯН Анна Рафаеловна
Кандидат биологических наук (Москва)

Научный редактор

РАДИЛОВ Андрей Станиславович
Доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

ГРЕБЕНЮК Александр Николаевич,
доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург)

ГУСЬКОВА Татьяна Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Москва)

КАШНЕЛЬСОН Борис Александрович
доктор медицинских наук, профессор (Екатеринбург)

КУЗЬМИН Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор (г. Мытищи, Московская область)

ЛОДЯГИН Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, доцент (г. Санкт-Петербург)

ПИНИГИН Мигмар Александрович
доктор медицинских наук, профессор (Москва)

РАКИТСКИЙ Валерий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (г. Мытищи, Московская область)

ТАРАСОВА Елена Владимировна
кандидат химических наук (г. Москва)

ТРАХТЕНБЕРГ Исаак Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Украины, академик АМН Украины (Украина, Киев)

ТУТЕЛЬЯН Виктор Александрович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

УКОЛОВ Андрей Игоревич
кандидат химических наук (г. Санкт-Петербург)

ФИЛЕНКО Олег Федорович
доктор биологических наук, профессор (Москва)

ЭФЕНДИЕВ Исмаил Намик оглы
кандидат медицинских наук, доцент (Азербайджанская Республика, Баку)

**МОСКВА
2021**

Журнал входит в ПЕРЕЧЕНЬ ВАК рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук

TOXICOLOGICAL REVIEW

Scientific and practical journal

Published since July 1993. It is published once every 2 months



Volume 29 · N 3 · 2021

FOUNDER

F.F. Erisman" of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare

<https://fferisman.ru>

The publication is registered by the Ministry of Press and Information of the Russian Federation. Registration number 0110512.

PUBLISHER

Branch of the "Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances" of the Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman Federal Scientific Hygiene Center, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing.

Bagrationovsky pr., 8, building 2, Moscow, 121087, Russian Federation
Phone: / fax: +7 499 145 60 23

<https://www.rpohbv.ru>

<https://www.rpohv.ru>

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

Bagrationovsky pr., 8, building 2, Moscow, 121087, Russian Federation
Phone: / fax: +7 499 145 60 23

Head of the editorial office

Valentina I. Legonkova

Phone: +7 915 205 95 44

E-mail: valentinalegonkova@yandex.ru

SUBSCRIPTION INDEX:

in catalogue "The Press of Russia": **38921**

Subscribe to electronic journal version:

<https://www.toxreview.ru>

THE JOURNAL'S WEBSITE:

<https://www.toxreview.ru>

Web Editor: Lublev N.E.

Translator: Tarasova E.V.

Layout: Meshkorudnikova S.M.

ISSN 0869-7922

Toksikologicheskii vestnik. 2021. 3(167). C. 64.

Put in a set: June 06, 2021

Signed to the press: June 22, 2021

Published: June 15, 2021

Format 60 × 90 1/8. Offset printing.

Printed sheet 8.0.

Circulation of 130 copies. Free price.

Printed in the printing house "Moscow Printing Yard LLC "Polygraphic complex", Moscow, 123298, 3 Khoroshevskaya str., 18, k. 1, office 201A. Russian Federation

All rights reserved. Protected by the Law of the Russian Federation No. 5351-1 "On Copyright and related rights" of July 09, 1993.

Violation of the law is prosecuted. The publication and any part of the publication may not be reproduced without the written consent of the publisher.

Any reprint of publications with consent of editorial office should obligatorily contain the reference to the "Toksikologicheskii vestnik" provided the work is properly cited.

The content of the advertisements is the advertiser's responsibility.

© F.F. Erisman Federal Scientific Hygiene Center, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2021

Editorial board

Editor-in-Chief

KHAMIDULINA Khalidya Khizbulaevna
MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)

Deputy Chief Editor

OSTAPENKO Yuri Nikolaevich
MD, PhD, Associate Professor (Moscow)

Executive Editor

EGIAZARYAN Anna Rafaelovna
PhD (Moscow)

Scientific Editor

RADILOV Andrey Stanislavovich
MD, PhD, DSc, Professor (St. Peterburg)

GREBENYUK Aleksandr Nikolaevich, MD, PhD, DSc, Professor (Saint-Peterburg, Russian Federation)

GUSKOVA Tatyana Anatolevna, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS (Moscow, Russian Federation)

KATSNELSON Boris Aleksandrovich, MD, PhD, DSc, Professor (Ekaterinburg, Russian Federation)

KUZMIN Sergey Vladimirovich, MD, PhD, DSc, Professor (Mytishi, Moscow Region, Russian Federation)

LODYAGIN Aleksey Nicolaevich, MD, PhD, DSc, Associate Professor (Saint-Peterburg, Russian Federation)

PINIGIN Migmar Aleksandrovich, MD, PhD, DSc, Professor (Moscow, Russian Federation)

RAKITSKII Valery Nikolaevich, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Mytishi, Moscow Region, Russian Federation)

TARASOVA Elena Vladimirovna, PhD (Moscow, Russian Federation)

TRACHTENBERG Isaac Mikhailovich, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member NAS of Ukraine, Academician NAMS of Ukraine (Kiev)

TUTELYAN Viktor Aleksandrovich, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Moscow, Russian Federation)

UKOLOV Anton Igorevich, PhD (Saint-Peterburg, Russian Federation)

FILENKO Oleg Fedorovich, Dr.Sci.Biol., Professor (Moscow, Russian Federation)

EFENDIYEV Ismayil Namig ogly, MD, PhD, Associate Professor (Baku, Republic of Azerbaijan)

**MOSCOW
2021**

The Higher Attestation Commission of the Russian Federation of peer-reviewed scientific publications, in which the main scientific results of dissertations for the degree of candidate of Sciences, for the degree of Doctor of sciences should be published

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРЫ

Гребенюк А.Н., Быков В.Н.

ОКСИД УГЛЕРОДА: МЕХАНИЗМ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ. 4

Иваненко Н.Б., Ганеев А.А., Зубакина Е.А., Безручко М.М., Губаль А.Р., Чучина В.А., Литвинцев Б.С.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОЗМОЖНОМ УЧАСТИИ АЛЮМИНИЯ В ЭТИОЛОГИИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. 10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Александровский В.Н., Петриков С.С., Карева М.В.

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ ФЕНОТИАЗИНОВОГО РЯДА. ФЕНОТИАЗИНОВАЯ КОМА. 16

Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Горбачева Т.В., Синенченко Г.И., Батоцыренов Б.В.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ 4-ОКСИБУТАНОВОЙ КИСЛОТОЙ (ПО ДАННЫМ БЮРО СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ). 28

Костенко И.А., Александров М.В., Чёрный В.С.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТТЕРНОВ ПОДАВЛЕНИЯ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ДЕПРИМИРУЮЩЕМ ДЕЙСТВИИ НЕЙРОТОКСИКАНТОВ. 35

Филин К.Н., Быков В.Н., Гладких В.Д., Луговик И.А., Гребенюк А.Н.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОМАЛЯРИЙНОГО ПРЕПАРАТА МЕФЛОХИН В ОТНОШЕНИИ SARS-CoV-2 В ЭКСПЕРИМЕНТАХ НА ЖИВОТНЫХ. 44

Сибирцев В.С., Нечипоренко У.Ю., Кабанов В.Л., Кукин М.Ю.

МЕТОДИКА ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКОГО БИОТЕСТИРОВАНИЯ В ПРИМЕНЕНИИ К СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ АНТИМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ. 50

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Иванова М.К., Бакшаева А.Н., Кузнецова Е.П., Осипова Е.В., Михайлова Е.В., Костромитина Е.В.

ВНУТРИУТРОБНОЕ РАЗВИТИЕ ПЛОДА В УСЛОВИЯХ НЕФТЯНОГО ТЕХНОГЕНЕЗА. 56

ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ (на 2-й стр. обложки)

REVIEWS

Grebenyuk A.N., Bykov V.N.

CARBON MONOXIDE: MECHANISM OF TOXIC ACTION, PATHOGENESIS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF ACUTE INTOXICATION

Ivanenko N.B., Ganeev, A.A., Zubakina, E.A., Bezruchko M.M., Gubal A.R., Chuchina V.A., Litvintsev B.S.

CURRENT VIEWS ON THE POSSIBLE INVOLVEMENT OF ALUMINUM IN THE ETIOLOGY OF ALZHEIMER'S DISEASE

ORIGINAL ARTICLES

Alexandrovsky V.N., Petrikov S.S., Kareva, M.V.

ACUTE POISONING WITH PHENOTHIAZINE NEUROLEPTICS. PHENOTHIAZINE COMA

Sinenchenko A.G., Lodyagin A.N., Gorbacheva T.V., Sinenchenko G.L., Batotsyrenov B.V.

PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS IN ACUTE POISONING WITH 4-HYDROXYBUTANOIC ACID (ACCORDING TO THE DATA OF THE BUREAU OF FORENSIC MEDICAL EXPERTISE)

Kostenko I.A., Aleksandrov M.V., Chernyi V.S.

MECHANISMS OF FORMATION OF BRAIN BIOELECTRICAL ACTIVITY SUPPRESSION PATTERNS UNDER ADVERSE EFFECTS CAUSED BY NEUROTOXICANTS

Filin K.N., Bykov V.N., Gladkikh V.D., Lugovik I.A., Grebenyuk A.N.

EVALUATION OF TOXICITY AND EFFECTIVENESS OF THE ANTI-MALARIA PREPARATION MEFLUQUINE WITH RESPECT TO SARS-CoV-2 IN EXPERIMENTS ON ANIMALS

Sibirtsev V.S., Nechiporenko U.Yu., Kabanov V.L., Kukin M.Yu.

ELECTROCHEMICAL BIOTESTING TECHNIQUE AS APPLIED TO COMPARATIVE ASSESSMENT OF ANTIMICROBIAL PROPERTIES OF ESSENTIAL OILS

NEW INFORMATION ON THE TOXICITY AND DANGER OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

Ivanova M.K., Bakshaeva A.N., Kuznetsova E.P., Osipova E.V., Mikhajlova E.V., Kostromitina E.V.

INTRAUTERINE DEVELOPMENT OF FETUS IN THE CONDITIONS OF OIL TECHNOGENESIS

CHEMICAL PROTECTION (on page 2 of the Cover)



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Гребенюк А.Н.^{1,2}, Быков В.Н.³

Оксид углерода: механизм токсического действия, патогенез и клинические проявления острой интоксикации

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Российская Федерация

Введение. Оксид углерода (СО) остается одной из наиболее распространенных причин острых отравлений и смерти людей как в повседневной жизни, так и в чрезвычайных ситуациях, особенно при пожарах.

Материал и методы. В работе обобщены сведения о регуляторных эффектах, механизмах токсического действия, патогенезе и клинической картине интоксикаций, а также предикторах тяжести отравления СО.

Результаты. Основным механизмом токсического действия СО обусловлен его способностью связываться с протогемальным железом гемоглобина (Hb) с образованием карбоксигемоглобина (HbCO). Токсичность СО может также усиливаться нарушением функций миоглобина миокарда и скелетных мышц, митохондриальной цитохромоксидазы и железосодержащих ферментов антиоксидантной системы. Ведущим звеном в патогенезе острого отравления СО является нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина и связанное с этим развитие гемической и тканевой гипоксии. Коиндуцированное повреждение клеток и тканей вследствие развития митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, гиперпродукции свободных радикалов, перекисного окисления липидов, воспаления и апоптоза также играет определенную роль в развитии интоксикации.

Заключение. Механизм токсического действия СО, связанный прежде всего с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет клинические проявления острой интоксикации, которые зависят от концентрации СО и продолжительности воздействия, но почти всегда связаны центральной нервной и сердечно-сосудистой системами.

Ключевые слова: оксид углерода; отравление; токсичность; механизм токсического действия; патогенез; клиника острой интоксикации; диагностика

Для цитирования: Гребенюк А.Н., Быков В.Н. Оксид углерода: механизм токсического действия, патогенез и клинические проявления острой интоксикации. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 4-9.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-4-9>

Для корреспонденции: Быков Владимир Николаевич, доктор мед. наук, проф., заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 18 января 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Grebnyuk A.N.^{1,2}, Bykov V.N.³

Carbon monoxide: mechanism of toxic action, pathogenesis and clinical manifestations of acute intoxication

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Pavlov University), 197022, Saint Petersburg, Russian Federation;²Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation;³Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University), 141701, Dolgoprudny, Moscow Region, Russian Federation

Introduction. Carbon monoxide (CO) remains one of the most common causes of acute poisoning and death, both in everyday life and in emergency situations, especially in fires.

Material and methods. The paper summarizes information about the regulatory effects, mechanisms of toxic action, pathogenesis and clinical picture of intoxication, as well as predictors of the severity of CO poisoning.

Results. The main mechanism of the toxic effect of CO is due to its ability to bind to the protohemal iron of hemoglobin (Hb) to form carboxyhemoglobin (HbCO). The toxicity of CO may also be enhanced by impaired functions of the myoglobin of the myocardium and skeletal muscles, mitochondrial cytochrome oxidase, and iron-containing enzymes of the antioxidant system. The leading link in the pathogenesis of acute CO intoxication is a violation of the oxygen transport function of hemoglobin and the associated development of hemic and tissue hypoxia. CO-induced cell and tissue damage due to the induction of mitochondrial dysfunction, oxidative stress, free radical hyperproduction, lipid peroxidation, inflammation, and apoptosis also play a role in the pathogenesis of intoxication.

Conclusion. The mechanism of toxic action of CO, associated primarily with the formation of carboxyhemoglobin and the development of hypoxia, determines the clinical manifestations of acute intoxication, which depend on the concentration of CO and the duration of exposure, but are almost always associated with the central nervous system and cardiovascular system.

Keywords: carbon monoxide; poisoning; toxicity; mechanism of toxic action; pathogenesis; acute intoxication clinic; diagnosis.

For citation: Grebnyuk A.N., Bykov V.N. Carbon monoxide: mechanism of toxic action, pathogenesis and clinical manifestations of acute intoxication. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 4-9.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-4-9> (In Russian)

For correspondence: Vladimir N. Bykov, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research and Development of the Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Information about the authors:

Grebnyuk A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; Scopus Author ID: 7003916780; ResearcherID: R-8689-2016Bykov V.N., <https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>; Scopus Author ID: 53263191300

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: January 18, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Оксид углерода (монооксид углерода, оксид углерода (II), угарный газ, CO), иногда называемый «тихим убийцей», – газ без цвета и запаха, не обладающий раздражающим действием, вследствие чего экспонируемые люди часто не замечают его воздействия и не покидают вовремя заражённую атмосферу [1–3]. Является продуктом неполного сгорания углеродсодержащих веществ, чаще всего органических соединений. Немного легче воздуха (молекулярная масса 28,01, удельный вес 0,97),

поэтому он длительное время сохраняется в очаге поражения, особенно в замкнутых пространствах.

Следует отметить, что определённое количество оксида углерода содержится в организме млекопитающих в нормальных физиологических условиях. Оксид углерода (II) – эндогенно продуцируемый эффектор передачи биологического сигнала, относящийся, наряду с NO и H₂S, к группе газотрансмиттеров [4]. Большая часть эндогенного CO образуется в результате рас-

щепления гема под действием гемоксигеназы, которая катализирует лимитирующую стадию окислительного катаболизма гема с образованием биливердина-IX α , CO и двухвалентного железа (Fe⁺²), а также в ходе обмена клеточных гемопротеинов, прежде всего митохондриальных цитохромов [5]. В отличие от свободного радикала NO, который обладает высокой реакционной способностью в биологических системах, CO – стабильная молекула с небольшой биологической реакционной способностью по отношению к соединениям, не содержащим железа.

Регуляторные функции CO определяются его способностью связываться с железом гема и активировать гемопроtein-гуанилатциклазу, а также модулировать активность таких клеточных сигнальных молекул как p38 MAPK, ERK1/2, JNK, Akt, NF- κ B и других [6]. Биологические и физиологические функции CO связаны с регуляцией сосудистого тонуса [7], митохондриального гомеостаза и биогенеза [8], передачей нервного импульса [9], а также модуляцией воспаления [10], апоптоза [11] и клеточной пролиферации [12].

В то же время экзогенный оксид углерода является токсическим фактором, оказывающим патогенное действие на организм млекопитающих. Наиболее типичными ситуациями, вызывающими отравления CO, являются пожары, выделение выхлопных газов автомобилей, дизельных и бензиновых генераторов, неисправности или нарушения правил эксплуатации печек и других отопительных систем [13–15]. Летальные исходы чаще всего регистрируются при отравлении выхлопными газами двигателей внутреннего сгорания в закрытых помещениях (гаражах, боксах и т.п.) и на пожарах, где на пострадавших, наряду с CO, действует целый комплекс газообразных токсичных химических веществ (диоксид углерода, оксиды азота и серы, цианистый, хлористый и фтористый водород, карбонилхлорид, альдегиды и др.), а также высокая температура, пламя, пониженное содержание кислорода, дым и другие факторы [16 – 18].

Оксид углерода вызывает токсические эффекты только при ингаляционном пути поступления в организм. При вдыхании заражённого воздуха он легко преодолевает альвеолярно-капиллярную мембрану и проникает в кровь. Поступление CO из лёгких

в кровь обусловлено концентрацией яда во вдыхаемом воздухе, длительностью ингаляции, диффузионной способностью лёгких и интенсивностью лёгочного кровообращения. Скорость насыщения крови CO увеличивается при повышении его парциального давления во вдыхаемом воздухе, усилении внешнего дыхания и интенсификации лёгочного кровообращения (увеличиваются при физических нагрузках), но по мере увеличения концентрации яда в крови скорость резорбции замедляется [16, 19]. Попадая в кровь, CO образует стойкое соединение с Fe⁺²-содержащими биохимическими системами крови (гемоглобин и негемоглобиновые железосодержащие белки плазмы), а затем и тканей (миоглобин, цитохромы, пероксидаза, каталаза и др.) [19, 20].

Основной механизм токсического действия CO обусловлен его способностью связываться с протогемным железом гемоглобина (Hb) с образованием карбоксигемоглобина (HbCO). Гемоглобин имеет сродство к оксиду углерода в 230–270 раз больше, чем к кислороду, вследствие чего CO успешно конкурирует с кислородом за связывание с гемоглобином и, вытесняя его, уменьшает кислородную ёмкость Hb, что, в свою очередь, приводит к снижению доставки кислорода к тканям [20, 21]. Связывание CO с Hb также стабилизирует четвертичную структуру этого белка (R-состояние), увеличивая сродство к кислороду других сайтов в тетрамере Hb и дополнительно уменьшая высвобождение кислорода в ткани [22]. Итогом всех этих процессов является снижение концентрации доступного кислорода в крови, что в свою очередь приводит к депрессии аэробного метаболизма во всех органах и тканях организма, с преимущественным повреждением головного мозга и миокарда, наиболее чувствительных к гипоксии.

Не менее важным является то, что диссоциация HbCO в тканях протекает в 3600 раз медленнее, чем диссоциация оксигемоглобина [19, 20]. При этом образование HbCO не только нарушает транспорт кислорода к тканям, но и сдвигает константу диссоциации оксигемоглобина влево, затрудняя высвобождение кислорода оксигемоглобином, что еще больше увеличивает кислородное голодание организма [23, 24].

Несмотря на то, что образование карбоксигемоглобина является основным ме-

ханизмом токсического действия СО, клиническая картина отравления и его тяжесть не всегда напрямую коррелирует с уровнем НЬСО в крови [25, 26]. Связано это с тем, что в дополнение к основному механизму действия токсичность СО может усиливаться за счет его связывания и нарушения функций других гемсодержащих белков, таких как миоглобин миокарда и скелетных мышц, митохондриальная цитохромоксидаза, а также ряд железосодержащих ферментов антиоксидантной системы [21, 27].

Ведущим звеном патогенеза острой интоксикации СО является нарушение кислородтранспортной функции гемоглобина и связанное с этим развитие гемической и, особенно, тканевой гипоксии [13, 28]. Наряду с гипоксией, СО способен индуцировать развитие оксидативного стресса и воспалительных реакций в тканях, а на клеточном уровне инициировать реакции перекисного окисления липидов, апоптоз и дисфункцию митохондрий [22, 29]. Так, например, СО прямо связывается с гемом *a3* митохондриального комплекса цитохромоксидазы и блокирует ее, тем самым непосредственно ингибируя аэробный метаболизм в тканях миокарда, и еще больше усиливая гипоксию [30]. В тканях мозга связывание СО с цитохром *c* оксидазой приводит к нарушению синтеза АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода и развитию оксидативного стресса [31, 32]. Кроме того, СО способен вытеснять из гемсодержащих белков оксид азота (NO) и активировать NO-синтазу [29, 33]. Как результат, в тканях увеличивается количество свободного NO, который реагирует с супероксидом с образованием пероксинитрита, что приводит к дополнительному повреждению тканей мозга и дальнейшему NO-зависимому ингибированию цитохром *c* оксидазы [34].

Воспалительные изменения при остром отравлении СО включают внутрисосудистую активацию нейтрофилов вследствие взаимодействия с тромбоцитами, что приводит к дегрануляции нейтрофилов и развитию периваскулярного оксидативного стресса [35]. Показано также, что воздействие СО может приводить к повреждению основного белка миелина продуктами перекисного окисления липидов [36].

Таким образом, повреждения клеток и тканей при остром отравлении СО, наряду с гемической, циркуляторной и тканевой

гипоксией, могут быть вызваны митохондриальной дисфункцией, оксидативным стрессом, гиперпродукцией свободных радикалов, развитием реакций перекисного окисления липидов, воспалением и апоптозом [37–39]. При этом наибольшие нарушения, определяющие особенности течения и исход острой интоксикации СО, наблюдаются в центральной нервной системе, сердечно-сосудистой и дыхательной системах.

Клинические проявления отравления зависят от концентрации СО и длительности воздействия, но в дебюте интоксикации практически всегда отмечаются нарушения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем [40, 41].

При отравлении легкой степени пострадавшие жалуются на чувство усталости, недомогание, головную боль, головокружение, дезориентацию в пространстве, вялость и слабость, иногда – на шум в ушах, потемнение в глазах, ощущение «пульсации височных артерий», при высоких концентрациях СО или длительной экспозиции возможно появление тошноты и даже рвоты [13, 16]. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки приобретают бледно-малиновый или серый оттенок (классический вишнево-красный цвет кожи встречается крайне редко), на фоне частого и поверхностного дыхания появляется выраженная одышка, развивается тахикардия, повышается артериальное давление, могут появляться симптомы стенокардии и аритмии (особенно у лиц пожилого возраста и/или пациентов с ишемической болезнью сердца).

При отравлении средней степени тяжести у пострадавших отмечается спутанность сознания, нарушения зрения и слуха, тахипноэ и диспноэ, сильное сердцебиение [13, 16]. Пациенты теряют ориентировку во времени и пространстве, могут совершать немотивированные поступки.

В случаях тяжелой интоксикации появляется сонливость и безразличие к окружающей обстановке, развивается выраженная мышечная слабость, артериальная гипотензия, ишемия миокарда, возможно появление аритмий.

Крайне тяжелая степень отравления СО характеризуется быстрой потерей сознания, появлением признаков гипертенуса мышц туловища, конечностей, шеи и лица, развитием судорог, гипертермии, комы и

коллапса [42–44]. При очень высоких концентрациях СО может развиваться молниеносная (или апоплексическая) форма интоксикации, описаны также синкопальная, характеризующаяся быстрым развитием глубокого шока и острой сердечно-сосудистой недостаточности, и эйфорическая форма острого отравления [1, 16].

Диагностика острого отравления СО основана на клинической картине интоксикации и определении уровня карбоксигемоглобина в крови [45, 46]. Критерием отравления можно считать повышение уровня НbСО более 5 % (по другим данным – 2 %) у некурящих и более 10 % у курящих пациентов на фоне появления симптомов интоксикации [22, 47, 48]. При увеличении концентрации НbСО в крови количество и выраженность симптомов отравления нарастает, но прямая корреляция между уровнем карбоксигемоглобина в крови и клиническим состоянием пострадавшего отсутствует [26, 49], что не позволяет рассматривать НbСО как единственный предиктор тяжести отравления СО.

В качестве прогностического фактора тяжести состояния пациента после отрав-

ления СО, в частности тяжести поражения нервной системы, предлагается использовать концентрацию сывороточного лактата как маркера анаэробного гликолиза, интенсивность которого в условиях гипоксии возрастает, а также динамику данного показателя в постинтоксикационном периоде [50, 51]. В качестве еще одного предиктора тяжести отравления СО называется концентрация копептина в сыворотке крови, хотя прогностическая ценность данного показателя остается дискуссионной [48, 52, 53].

Подводя итог, следует еще раз отметить, что до настоящего времени в разных странах мира оксид углерода остаётся одной из наиболее частых причин острых отравлений и смертей людей как в повседневной жизни, так и при чрезвычайных ситуациях [54, 55]. Механизм токсического действия СО, связанный прежде всего с образованием карбоксигемоглобина и развитием гипоксии, определяет основные клинические проявления острой интоксикации, в которой основные нарушения отмечаются со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–12, 14, 15, 18, 20, 22, 23, 25–41, 44, 45, 47–53, 55 см. в References)

1. Тиунов Л.А., Кустов В.В. *Токсикология окиси углерода*. М.: Медицина; 1980.
13. Зобнин Ю.В., Саватеева-Любимова Т.Н., Коваленко А.Л., Петров А.Ю., Васильев С.А., Батоцыренов Б.В., Романцов М.Г. *Отравление монооксидом углерода (угарным газом)*. Под ред. Ю.В. Зобнина. СПб.; 2011.
16. Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Башарин В.А., Гребенюк А.Н. *Токсичные компоненты пожаров*. СПб.: Фолиант; 2008.
17. Башарин В.А., Гребенюк А.Н., Маркизова Н.Ф., Преображенская Т.Н., Сарманов С.Х., Толкач П.Г. Химические вещества как поражающий фактор пожаров. *Военно-медицинский журнал*. 2015; 336 (1): 22–8.
19. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб.: Фолиант; 2004.
21. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Ивницкий Ю.Ю., Мельничук В.П., Преображенская Т.Н., Рыбалко В.М., Саватеев Н.В. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита*. Под ред. С.А. Куценко. СПб.: Фолиант; 2004.
24. Зобнин Ю.В., Леженина Н.Ф., Суходолова Г.Н., Зимина Л.Н., Белова М.В., Ключев А.Е., Ельков А.Н. *Токсическое действие окиси углерода: Федеральные клинические рекомендации*. Под ред. Ю.Н. Остапенко. М.: Ассоциация клинических токсикологов; 2013.
42. Гребенюк А.Н., Баринов В.А., Башарин В.А., Маркизова Н.Ф. Оказание неотложной медицинской помощи пострадавшим при пожарах. *Медицина катастроф*. 2008; 2: 14–7.
43. Налапко Ю.И., Словинский В.К., Гетьманенко О.А., Ли А.В., Налапко К.К., Халдер С. Острое отравление угарным газом: клиника и патогенетическая терапия. *Український журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можая*. 2012; 13(4): 5–10.
46. Гребенюк А.Н., Аксенова Н.В., Антушевич А.Е., Башарин В.А., Бутомо Н.В., Герасимов Д.В., Гладких В.Д., Давыдова Е.В. и соавт. *Токсикология и медицинская защита*. Под ред. А.Н. Гребенюка. СПб.: Фолиант; 2016.
54. Гребенюк А.Н., Баринов В.А., Башарин В.А. Профилактика и медицинская помощь при отравлениях токсичными продуктами горения. *Военно-медицинский журнал*. 2008; 329 (3): 26–32.

REFERENCES

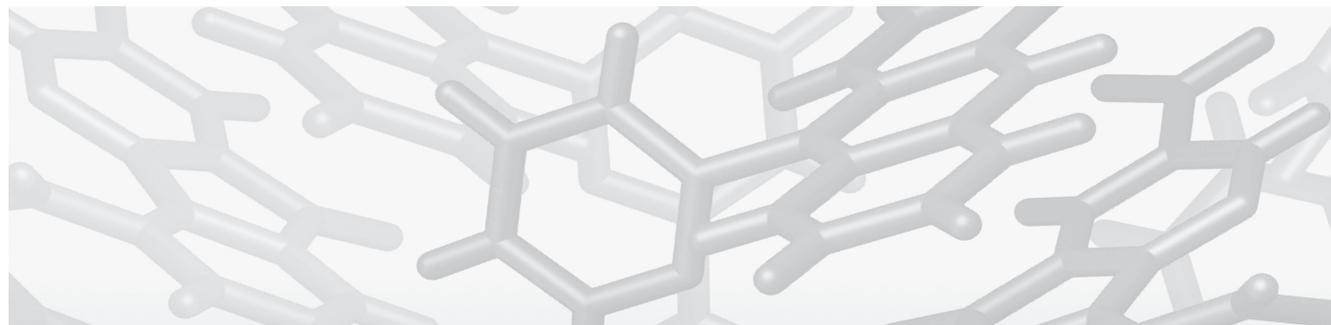
1. Tiunov L.A., Kustov V.V. *Toxicology of carbon monoxide [Toksikologiya okisi ugleroda]*. Moscow: Meditsina; 1980 (in Russian).
2. Von Burg R. Carbon monoxide. *J. Appl. Toxicol.* 1999; 19 (5): 379–86.
3. Byard R.W. Carbon monoxide – the silent killer. *Forensic Sci. Med. Pathol.* 2019; 15 (1): 1–2.
4. Stucki D., Stahl W. Carbon monoxide – beyond toxicity? *Toxicol. Lett.* 2020; 333: 251–60.
5. Maines M.D. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 517–54.
6. Ryter S.W., Ma K.C., Choi A.M.K. Carbon monoxide in lung cell physiology and disease. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018; 314(2): 211–27.
7. Suematsu M., Kashiwagi S., Sano T., Goda N., Shinoda Y., Ishimura Y. Carbon monoxide as an endogenous modulator of hepatic vascular perfusion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 205(2): 1333–7.
8. Suliman H.B., Carraway M.S., Tatro L.G., Piantadosi C.A. A new activating role for CO in cardiac mitochondrial biogenesis. *J. Cell Sci.* 2007; 120 (2): 299–308.
9. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., Ronnett G.V., Snyder S.H. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science*. 1993; 259 (5093): 381–4.
10. Otterbein L.E., Bach F.H., Alam J., Soares M., Tao Lu H., Wysk M., Davis R.J., Flavell R.A., Choi A.M. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat. Med.* 2000; 6 (4): 422–8.
11. Brouard S., Otterbein L.E., Anrather J., Tobiasch E., Bach F.H., Choi A.M., Soares M.P. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J. Exp. Med.* 2000; 192 (7): 1015–26.
12. Morita T., Mitsialis S.A., Koike H., Liu Y., Kourembanas S. Carbon monoxide controls the proliferation of hypoxic vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (52): 32804–9.
13. Zobnin Yu.V., Savateeva-Lyubimova T.N., Kovalenko A.L., Petrov A.Yu., Vasilev S.A., Batotsyrenov B.V., Romantsov M.G. *Carbon monoxide poisoning*. Ed. by Yu.V. Zobnin [Otravlenie monooksidom ugleroda (ugarny'm gazom)]. Pod red. Yu.V. Zobnina]. St. Petersburg; 2011 (in Russian).
14. Bleecker M.L. Carbon monoxide intoxication. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 191–203.
15. Gozubuyuk A.A., Dag H., Kacar A., Karakurt Y., Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North. Clin. Istanbul.* 2017; 4 (1): 100–7.

16. Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Basharin V.A., Grebenyuk A.N. *Toxic components of fires [Toksichnye'e komponenty' pozharov]*. St. Petersburg: Foliant: 2008 (in Russian)
17. Basharin V.A., Grebenyuk A.N., Markizova N.F., Preobrazhenskaya T.N., Sarmanaev S.Kh., Tolkach P.G. Chemicals as fire damaging factor. *Voen. Med. Zh.* 2015; 336 (1): 22-8 (in Russian).
18. Mattiuzzi C., Lippi G. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. *Hum. Exp. Toxicol.* 2020; 39 (4): 387-92.
19. Kutsenko S.A. *Basics of Toxicology [Osnovy' toksikologii]*. St. Petersburg: Foliant; 2004 (in Russian).
20. Elenhorn M.J. *Medical Toxicology Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
21. Kutsenko S.A., Butomo N.V., Grebenyuk A.N., Ivnitskiy Yu.Yu., Mel'nichuk V.P., Preobrazhenskaya T.N., Rybalko V.M., Savateev N.V. *Military toxicology, radiobiology and medical protection*. Ed. by S.A. Kutsenko [Voennaya toksikologiya, radiobiologiya i medicinskaya zashhita. Pod red. S.A. Kucenko]. SPb.: Foliant; 2004. St. Petersburg: Foliant; 2004 (in Russian).
22. Rose J.J., Wang L., Xu Q., McTiernan C.F., Shiva S., Tejero J., Gladwin M.T. Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management and future directions of therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195 (5): 596-606.
23. Wilbur S., Williams M., Williams R., Scinicariello F., Klotzbach J.M., Diamond G.L., Citra M. *Toxicological Profile for Carbon Monoxide*. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012.
24. Zobnin Yu.V., Lezhenina N.F., Sukhodolova G.N., Zimina L.N., Belova M.V., Klyuev A.E., Elkov A.N. *Toxic effect of carbon monoxide: Federal clinical guidelines*. Ed. by Yu.N. Ostapenko [Toksicheskoe dejstvie oksii ugleroda: Federal'ny'e klinicheskie rekomendacii. Pod red. Yu.N. Ostapenko]. Moscow: Association of Clinical Toxicologists; 2013 (in Russian)
25. Hampson N.B., Hauff N. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26 (6): 665-9.
26. Hampson N.B., Dunn S.L., Members of the UHMS/CDC CO Poisoning Surveillance Group. Symptoms of acute carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level. *Undersea Hyperb. Med.* 2012; 39 (2): 657-65.
27. Weaver L. Carbon monoxide poisoning. *Crit. Care Clin.* 1999; 15 (2): 297-317.
28. Guzman J.A. Carbon monoxide poisoning. *Crit. Care Clin.* 2012; 28 (4): 537-48.
29. Roderique J.D., Josef C.S., Feldman M.J., Spiess B.D. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology*. 2015; 334: 45-58.
30. Iheagwara K.N., Thom S.R., Deutschman C.S., Levy R.J. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1772 (9): 1112-6.
31. Brown S.D., Piantadosi C.A. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J. Clin. Invest.* 1992; 89 (2): 666-72.
32. Zhang J., Piantadosi C.A. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J. Clin. Invest.* 1992; 90 (4): 1193-9.
33. Thom S., Ohnishi S.T., Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1994; 128 (1): 105-10.
34. Thom S.R., Xu Y.A., Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem. Res. Toxicol.* 1997; 10 (9): 1023-31.
35. Thom S.R., Bhopale V.M., Han S.T., Clark J.M., Hardy K.R. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (11): 1239-48.
36. Thom S.R., Bhopale V.M., Fisher D., Zhang J., Gimotty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004; 101 (37): 13660-5.
37. Thom S.R., Fisher D., Xu Y.A., Notarfrancesco K., Ischiropoulos H. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97 (3): 1305-10.
38. Lo Iacono L., Boczkowski J., Zini R., Salouage I., Berdeaux A., Motterlini R., Morin D. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radic. Biol. Med.* 2011; 50 (11): 1556-64.
39. Chiew A.L., Buckley N.A. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit. Care.* 2014; 18: 221.
40. Eichhorn L., Thudium M., Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(51-52): 863-70.
41. Weaver L.K. Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb. Med.* 2020; 47 (1): 151-69.
42. Grebenyuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A., Markizova N.F. Providing emergency medical care to fire victims. *Meditsina katastrof.* 2008; 2: 14-7 (in Russian)
43. Nalapko Yu.I., Slovinskiy V.K., Get'manenko O.A., Li A.V., Nalapko K.K., Khaldar S. Acute carbon monoxide poisoning: clinical picture and pathogenetic therapy. *Ukrains'kiy zhurnal ekstremal'noi meditsini imeni G.O. Mozhaeva.* 2012; 13 (4): 5-10. (in Russian)
44. Lippi G., Rastelli G., Meschi T., Borghi L., Cervellini G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin. Biochem.* 2012; 45 (16-17): 1278-85.
45. Nikkanen H., Skolnik A. Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emerg. Med. Pract.* 2011; 13 (2): 1-14.
46. Grebenyuk A.N., Aksenova N.V., Antushevich A.E., Basharin V.A., Butomo N.V., Gerasimov D.V., Gladkikh V.D., Davydova E.V. et al. *Toxicology and medical protection*. Ed. by A.N. Grebenyuk [Toksikologiya i medicinskaya zashhita. Pod red. A.N. Grebenyuka]. St. Petersburg: Foliant; 2016 (in Russian)
47. Raub J.A., Mathieu-Nolf M., Hampson N.B., Thom S.R. Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. *Toxicology*. 2000; 145 (1): 1-14.
48. Ozkan S., Salt O., Durukan P., Sen A., Bulbul E., Duman A., Kavalci C. The relationship among plasma copeptin, carboxyhemoglobin, and lactate levels in carbon monoxide poisoning. *Hum Exp. Toxicol.* 2020; 39 (3): 311-8.
49. Ng P.C.Y., Long B., Koyfman A. Clinical chameleons: an emergency medicine focused review of carbon monoxide poisoning. *Intern. Emerg. Med.* 2018; 13 (2): 223-9.
50. Inoue S., Saito T., Tsuji T., Tamura K., Ohama S., Morita S., Yamamoto I., Inokuchi S. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. *Am. J. Emerg. Med.* 2008; 26 (8): 966.e1-3.
51. Moon J.M., Shin M.H., Chun B.J. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Hum. Exp. Toxicol.* 2011; 30 (8): 836-43.
52. Pang L., Wang H.L., Wang Z.H., Wu Y., Dong N., Xu D.H., Wang D.W., Xu H., Zhang N. Plasma copeptin as a predictor of intoxication severity and delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning. *Severities.* 2014; 59: 89-93.
53. Irem G., Şevik Y., Keskin A.T., Emekter E., Demirci O.L., Şafak T., Çikrikçi Işık G., Akin K.O. Copeptin levels in carbon monoxide poisoning. *Turk. J. Med. Sci.* 2017; 47(2): 653-7.
54. Grebenyuk A.N., Barinov V.A., Basharin V.A. Prophylaxis and medical care in poisoning by toxic burning products. *Voen. Med. Zh.* 2008; 329 (3): 26-32. (in Russian).
55. Hampson N.B. U.S. mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999-2014: accidental and intentional deaths. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13: 1768-74.

ОБ АВТОРАХ:

Гребенюк Александр Николаевич (Grebenyuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова Минздрава РФ, профессор кафедры фармацевтической химии (с курсом токсикологической химии и токсикологии) Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург. E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

Быков Владимир Николаевич (Bykov Vladimir Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель проекта ФГАУ ВО Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), г. Москва. E-mail: bykov_imm@mail.ru



Иваненко Н.Б.¹, Ганеев А.А.¹, Зубакина Е.А.¹, Безручко М.М.¹, Губаль А.Р.², Чучина В.А.², Литвинцев Б.С.¹

Современные представления о возможном участии алюминия в этиологии болезни Альцгеймера

¹ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет», Институт химии, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

Цель исследования — изучить возможность использования содержания алюминия, как маркера нейродегенеративных заболеваний.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели был проведён анализ литературных источников из различных баз данных, в частности Scopus и PubMed.

Результаты. Проведённый анализ показывает, что к настоящему времени накоплены серьёзные доказательства того, что определённые нейродегенеративные заболевания связаны с хроническим воздействием низких доз Al: в частности болезнь Альцгеймера (БА); болезнь двигательных нейронов или боковой амиотрофической склероз (БАС); рассеянный склероз (РС) и ряд других.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что измерение содержания Al в плазме крови, позволит выделить группу высокого риска возникновения БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания. Возможности существующих методов анализа ICP-MS и GFASS позволяют решить эту задачу.

Ключевые слова: алюминий; нейродегенеративные заболевания; болезнь Альцгеймера; GFAAS; ICP-MS; диагностика; скрининг; биомониторинг.

Для цитирования: Иваненко Н.Б., Ганеев А.А., Зубакина Е.А., Безручко М.М., Губаль А.Р., Чучина В.А., Литвинцев Б.С. Современные представления о возможном участии алюминия в этиологии болезни Альцгеймера. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 10-15. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-10-15>

Для корреспонденции: Иваненко Наталья Борисовна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУ НКЦТ им. академика С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: nbivanenko@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 08 апреля 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Ivanenko N.B.¹, Ganeev A.A.¹, Zubakina E.A.¹, Bezruchko M.M.¹, Gubal A.R.², Chuchina V.A.², Litvintsev B.S.¹

Current views on the possible involvement of aluminum in the etiology of Alzheimer's disease

¹Golikov Research Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the possibility of using a concentration of aluminum as a marker of neurodegenerative diseases.

Material and methods. To achieve this goal, there was carried out an analysis of literary origins from various databases, in particular Scopus and PubMed.

Results. The analysis shows that by now there has been accumulated strong evidence that certain neurodegenerative diseases are associated with chronic exposure to low-dose of aluminum: in particular, Alzheimer's disease (AD); motor neuron disease or amyotrophic lateral sclerosis (ALS); multiple sclerosis (MS) and a number of others.

Conclusion. Thus, it can be assumed that the measurement of the concentration of Al in the blood plasma will make it possible to identify a group people with of high risk of AD, which will allow starting preventive

treatment at the earliest stage of the disease. The capabilities of the existing methods of analysis: atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization (GFAAS) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) enable to solve this problem.

Keywords: aluminum; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; GFAAS; ICP-MS; diagnostics; screening; biomonitoring.

For citation: Ivanenko N.B., Ganeev A.A., Zubakina E.A., Bezruchko M.M., Gubal A.R., Chuchina V.A., Litvintsev B.S. Current views on the possible involvement of aluminum in the etiology of Alzheimer's disease. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 10-15. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-10-15> (In Russian)

For correspondence: Natalya B. Ivanenko, PhD in Chemistry Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Toxicological Chemistry of Inorganic Compounds of the Golikov Research Center of Toxicology of the FMBA of Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: nbivanenko@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 08, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Несмотря на многочисленные дискуссии, к настоящему времени накоплены серьёзные доказательства того, что определённые нейродегенеративные заболевания связаны с хроническим воздействием низких доз алюминия (Al): в частности, болезнь Альцгеймера (БА); болезнь двигательных нейронов или боковой амиотрофической склероз (БАС); рассеянный склероз (РС), и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы; некоторые случаи течения болезни Паркинсона, в частности те, которые проявляются деменцией.

БА — это заболевание, при котором пациент постепенно утрачивает все формы памяти, кроме моторной. БА была неизвестна в XIX веке, хотя деменции, связанные с сифилисом и злоупотреблением алкоголем, были весьма распространены. Резкий рост распространённости болезни в течение XX и начала XXI веков привел к появлению огромного количества людей с БА, что не может быть объяснено только увеличением частоты генетических мутаций или старением популяции.

В настоящей работе для диагностических целей предпринята попытка использовать связь между содержанием Al в организме человека и БА. В принципе, измеряя содержание Al в плазме крови можно выделить группу людей с высоким риском развития БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания и создать условия, в которых поступление Al в организм человека будет существенно уменьшено.

Возможная связь между Al и болезнью Альцгеймера, которая была впервые зарегистрирована в 1906 г., обсуждается уже в течение нескольких десятилетий [1–6]. Признанными в настоящее время патоло-

гическими признаками БА являются доказанные отложения внеклеточных сенильных бляшек, внутриклеточные нейрофибрилярные клубки (NFT) и избирательная потеря синапсов и нейронов в областях гиппокампа и коры головного мозга. Главным компонентом NFT является фосфорилированный тау-белок. Сенильные бляшки, в основном, состоят из β -амилоидного белка (A β P) [7]. Гипотеза о том, что патогенез БА вызывается Al из окружающей среды, имеет название «алюминиевая гипотеза». Она была предложена в 1960-х гг. на основе результатов различных нейротоксикологических, аналитических и эпидемиологических исследований [8–10]. Впрочем, эта гипотеза была предметом споров и критики в течение нескольких десятилетий. Но в этот же период был достигнут большой прогресс в исследовании БА. В частности, многочисленные исследования подтверждают идею, названную «гипотеза амилоидного каскада», а именно, что конформационные изменения A β P и его нейротоксичность играют центральную роль в патогенезе БА [11, 12].

Al³⁺ и ряд других ионов металлов, включая Zn²⁺, Cu²⁺ и Fe³⁺ влияют на олигомеризацию и конформационные изменения A β P в качестве кросс-линкеров. Кроме того, появляется все больше доказательств участия этих элементов в возникновении БА [13–15]. Al связывается с различными металлсвязывающими белками и влияет на гомеостаз других металлов. Bush и др. продемонстрировали, что Zn²⁺ и Cu²⁺ вызывают олигомеризацию A β P [16, 17]. Однако роль Zn²⁺ в возникновении БА сложна и не совсем ясна. По мнению Lovell, цинк оказывает защитное действие против A β P-индуцированной нейротоксичности [18]. В работе [19] пока-

зано, что Zn^{2+} блокирует $A\beta P$ -каналы, которые образуются на мембранах и тем самым подавляет нейротоксичность $A\beta P$.

В ранних работах не было зарегистрировано заметного различия между концентрациями алюминия в сенильных бляшках и NFT для больных БА и контрольной группы [20, 21]. Как было показано в более поздних работах, это отсутствие различия концентраций связано с загрязнением пробы алюминием и высокими пределами обнаружения используемых методов [22, 23]. При использовании высокочувствительного метода — энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии в сочетании с просвечивающей электронной микроскопией (ТЕМ EDX) — было показано, что у больных БА Al присутствовал в ядрах сенильных бляшек в весьма высокой концентрации — 35–50 ppm [24].

Al имеет только одну степень окисления, Al^{3+} , который имеет сродство к отрицательно заряженным кислород-донорным лигандам. Кроме того, Al^{3+} имеет очень низкую скорость лигандного обмена по сравнению с другими металлами. Например, скорость лигандного обмена Mg^{2+} в 10^5 раз выше, чем у Al^{3+} , и, следовательно, Al^{3+} ингибирует ферменты с кофакторами Mg^{2+} . Al^{3+} также ингибирует биологические процессы, включающие быстрый обмен Ca^{2+} . Скорость лигандного обмена для Al^{3+} в 10^8 раз меньше, чем для Ca^{2+} . Эти свойства делают Al^{3+} неактивным в ферментативных реакциях и увеличивают его период полувыведения из организма человека. Неорганические и органические фосфаты, карбоксилат и депротонированный гидроксил группы образуют прочные связи с Al^{3+} . Благодаря этим свойствам, Al^{3+} легко связывается с фосфатными группами ДНК и РНК, которые влияют на топологию ДНК и экспрессию различных генов, необходимых для ряда функций мозга. В работах [25, 26] было показано, что Al^{3+} даже на наномолярных уровнях влияет на экспрессию нейрональных генов.

Отметим, что поглощение металлов в желудочно-кишечном тракте зависит от различных факторов, включая, возраст, pH, содержимое желудка и др. [27]. Масс-спектральные исследования, проведенные с помощью изотопной метки ^{26}Al показали, что небольшое, но весьма заметное количество Al преодолевает барьер кровь—мозг, попадает в мозг и накапливается в нем [28, 29]. Следовательно, Al может вызывать серьезные

проблемы со здоровьем у определённых групп населения, в том числе у младенцев, пожилых и людей с почечной недостаточностью [30]. В 1989 г. совместный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) рекомендовал еженедельно потреблять Al не более 7,0 мг/кг массы тела. Однако эта норма была существенно уменьшена в 2007 г. до 1,0 мг/кг массы тела, что связано с возможным воздействием Al на репродуктивную и нервную системы. Впрочем, нейротоксичность алюминия является сложным и комплексным фактором, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

У большинства людей основные пути поступления алюминия включают пероральное употребление обработанных пищевых продуктов и напитков, которые содержат Al в виде добавок.

К настоящему времени опубликовано множество работ, свидетельствующих о заметном влиянии даже сравнительно немного повышенных содержаний Al в питьевой воде — 0,1–0,2 ppm [31–33] на вероятность возникновения БА. Отметим, что через пищу в организм человека поступает 95% Al а через питьевую воду только 1–2% его ежедневного потребления. Однако имеющиеся ограниченные данные [34] свидетельствуют, что биодоступность перорального алюминия (часть Al , которая попадает в кровь) из пищи (~ 0,1%) меньше, чем из воды (~ 0,3%). Но, даже с учетом последнего фактора, большая часть Al поступает в кровь не из воды, а из пищи. Поэтому, по-видимому, нужна более корректная оценка относительной эффективности механизмов и форм поступления Al в кровь.

В Кэмелфорде (Корнуолл, Великобритания) в 1988 г. в результате аварии произошло загрязнение питьевой воды алюминием и 20 000 человек получили высокую дозу алюминия вместе с водой. 10-летнее исследование [35] показало, что у этой группы людей проявились различные симптомы, связанные с церебральными нарушениями, такими как потеря внимания и ухудшение памяти. В работе Martyn et al. была обнаружена высокая заболеваемость БА в областях с высоким уровнем Al в питьевой воде в Англии, Уэльс [10]. В большом количестве исследований были представлены доказательства о связи между БА и Al в питьевой воде после первоначального сообщения на эту

тему [36]. Впрочем, до сих пор большинство крупных городских предприятий водоснабжения используют квасцы для очистки питьевой воды. Квасцовая фильтрация делает воду кристально чистой, но удваивает риск возникновения БА [36].

Еще один важный канал поступления — пыль и аэрозоли, содержащие алюминий. Значимость этого канала особенно велика для работников, занятых в алюминиевой промышленности — производстве алюминия, сварке и др. По меньшей мере в 29 докладах из восьми промышленно развитых стран описывается повреждение периферической нервной системы, нарушение когнитивной функции и моторного контроля вследствие производственного воздействия Al^{3+} через пыль, аэрозоли или контакт с кожей.

Одним из примеров воздействия Al^{3+} является использование порошка Макинтайра (15% мелко измельченный элементарный алюминий и 85% оксид алюминия) для связывания кремниевой пыли в лёгких с образованием алюмосиликатов и защиты шахтеров от силикоза. Впоследствии была проверена так называемая нулевая гипотеза о том, что нет никаких когнитивных различий между шахтёрами и теми, кто не подвергается воздействию порошка Макинтайра. Шахтеры, работавшие на никелевых и медных шахтах, являлись контрольной группой. У 13% из подвергшихся воздействию порошка Макинтайра выявлялись когнитивные нарушения по сравнению с 5% из контрольной группы. Важно отметить, что те, кто подвергался воздействию порошка Макинтайра в течение 10–20 лет, имели в 3,1 раза больше шансов обнаружить симптомы деменции, а те, кто подвергался воздействию в течение 20 лет или более, имели в 4,5 раза больше шансов продемонстрировать этот эффект, чем контрольные. Кроме того, среди подвергшихся воздействию порошка Макинтайра зарегистрирован существенно более высокий процент шахтеров с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, чем в контрольной группе [37].

Современному человеку приходится часто контактировать с Al^{3+} , поскольку алюминий используется весьма широко: Al является компонентом фосфатных связующих, аспиринов, противодиарейных средств, противомикробных препаратов, ирригантов для предотвращения кровоизлияния в мочевого пузырь; порошков и кремов от опрелостей ног спортсменов и

аноректального зуда, зубных паст, зубных цементов, кровоостанавливающих карандашей, косметики и солнцезащитных средств. Алюминий также используется в виде сплава для некоторых протезов бедра, плеча и колена [37]. Еще одним возможным каналом поступления Al в организм человека является диализ. Уже много лет назад показано, что существует связь между диализом и различными формами деменции [38, 39]. В работе [39] измерено содержание Al в крови после диализа. Содержание Al в этом случае достигает 200 ppb, что значительно выше среднего обычного содержания Al [40].

В работе [40] показано, что обычное содержание Al в мозге не превышает 0,2 ppb, для лиц, страдающих БА — находится в диапазоне 3–11 ppb, а в случае энцефалопатии, связанной с Al — 23 ppb. Высокое содержание Al в тканях мозга больных БА (порядка 10 ppb для сухого вещества) было зарегистрировано в работе [41] (с помощью метода GFAAS), в то время как содержание Al у здоровых было значительно ниже и находилось в диапазоне 0,1–2 ppb.

Как видно из сказанного выше, источников поступления алюминия в организм человека много, причём их количество быстро увеличивается. В связи с этим для оценки риска возникновения БА нужно контролировать Al не только в окружающей среде, а и в организме, то есть в биожидкостях (крови и моче) человека.

Многолетнее исследование содержания алюминия в биосредах дуговых сварщиков показало наличие высокого уровня содержания Al (> 100 ppb) в моче через 5 лет после прекращения сварочных работ [42, 43]. В аналогичном исследовании, которое проводилось в течение 1 года, в моче работников алюминиевых заводов регистрировалась высокая концентрация алюминия — от 15 до 29 ppb [44], в то время как нормальные содержания алюминия составляют < 1 ppb и < 3 ppb в плазме и моче, соответственно [45]. Как видно из результатов работ [42, 43], накопленный Al выводится из организма сравнительно долго. В работе [45] измерена динамика уменьшения концентрации Al в плазме и моче пациентки после окончания использования ею Al -содержащего антиперспиранта. Из приведённых в этой работе зависимостей следует, что время выведения Al составляет 6 мес, причём начальные содержания Al и в плазме, и в моче были

весьма велики – порядка 100 ppb.

В работе [46] исследовалось распределение алюминия в крови и органах (в частности в мозге) крыс при вводе $AlCl_3$ в течение 3 мес. В этой работе показано, что содержание Al в мозге крыс прямо пропорционально содержанию Al в их крови. В связи с этим транспортировка Al в мозг, по-видимому, в основном связана с постоянным переходом Al^{3+} через гематоэнцефалический барьер из крови в мозг [46, 47].

Для эффективной оценки риска возникновения БА определение содержания Al в биосредах (крови, плазме и моче) является предпочтительным по сравнению с контролем содержания Al в окружающей среде, поскольку чрезвычайно трудно найти все источники поступления Al в организм человека. Причем наиболее информативным является определение содержания Al в крови и плазме, поскольку его содержание в этих биосредах существенно превышает содержание в моче [44, 45].

Основными методами определения Al в крови и плазме являются: атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермической атомизацией (GFAAS) и масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS).

В работе [48] алюминий, наряду с другими элементами, определялся в образцах цельной крови, плазмы, мочи и волос человека методом ICP-MS. Использовался масс-спектрометр Thermo Elemental X7CCT без динамической реакционной ячейки. При определении алюминия в крови и плазме были получены довольно высокие и, что весьма странно, одинаковые пределы обнаружения для крови и плазмы $LoD = 8$ ppb. Дело в том, что единственный изотоп алюминия – $^{27}Al^+$ интерферирует с двухзарядным изотопом железа – $^{54}Fe^{2+}$. Если содержание железа в пробе не очень высоко, интенсивность $^{54}Fe^{2+}$ также невелика и не влияет на определение Al. Но если в плазме содержание железа не превышает 1,5 ppm, то в крови его содержание значительно выше – 309–521 ppm [49], а при такой концентрации интенсивность $^{54}Fe^{2+}$ значительно превышает интенсивность $^{27}Al^+$ не только для обычных, но и для сравнительно высоких содержаний алюминия в крови. В плазме, из-за отсутствия эритроцитов содержание железа значительно меньше и, в результате, его влияние на определение Al практически не сказывается.

В ICP-MS, используемой для определения Al в работе [48], отсутствовала динамическая реакционная ячейка, позволяющая устранить значительную часть интерференций определяемых элементов с молекулярными ионами. Однако в данном случае она бесполезна, поскольку практически не влияет на отношение интенсивностей $^{54}Fe^{2+} / ^{27}Al^+$. И действительно, при использовании реакционной ячейки, пределы обнаружения также высоки – 5 ppb [50]. Возможным решением является применение масс-спектрометра высокого разрешения, который работает с его максимально возможным разрешением – 10 000. Но за высокое разрешение придется жертвовать некоторым увеличением предела обнаружения до 1 мкг/л ppb [51]. А при таких пределах использование метода ICP-MS для определения Al в крови с целью обозначить круг лиц с его повышенным содержанием становится проблематичным. С нашей точки зрения, в связи с вышесказанным, при определении Al наиболее информативной биосубстанцией является плазма, поскольку содержание Al в ней слабо отличается от содержания Al в крови, а содержание мешающего его определению железа значительно ниже. Это позволяет достичь низких пределов обнаружения Al в плазме с помощью ICP-MS – порядка 0,1 ppb, что достаточно для проведения исследований, посвящённых выявлению связи содержания Al в плазме и БА.

Метод GFASS также позволяет достичь довольно низких пределов обнаружения алюминия в плазме – 0,4 ppb [52], а в цельной крови без пробоподготовки – 3 ppb [53], что выгодно отличает этот метод от ICP-MS. Однако пределы обнаружения и производительность этого метода несколько уступают ICP-MS.

Заключение

К настоящему времени установлена связь между содержанием Al в мозге человека и риском возникновения болезни Альцгеймера и ряда других деменций.

Таким образом, можно предположить, что измерение содержания Al в плазме крови, позволит выделить группу высокого риска возникновения БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания.

Возможности существующих методов анализа ICP-MS и GFASS позволяют решить эту задачу.

ЛИТЕРАТУРА (пп.1–48, 50–52 см. в References)

49. Скальный А.В. *Химические элементы в физиологии и экологии человека*. М.: Мир; 2004.
53. Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Соловьев Н.Д., Наволоцкий Д.В., Павлова О.В., Ганеев А.А. Определение Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se и Ti в

цельной крови без предварительного разложения методом атомно-абсорбционной спектрометрии. *Биомедицинская химия*. 2014; 60 (3): 378-88.

REFERENCES

- Campbell A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17 (2):17–20.
- McLachlan D.R. Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. *Environmetrics*. 1995; 6 (3): 233–75.
- Zatta P., Kiss T., Suwalsky M., Berthon G. Aluminium (III) as a promoter of cellular oxidation. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002; 228 (2): 271–84.
- Suwalsky M., Norris B., Kiss T., Zatta P. Effects of Al(III) speciation on cell membranes and molecular models. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002; 228 (2): 285–95.
- Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005; 8 (2): 171–82.
- Zatta P., Lucchini R., van Rensburg S.J., Taylor A. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin*. 2003; 62: 15–28.
- Selkoe D.J. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991; 6 (4): 487–98.
- Klatzo I., Wisniewski H., Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light microscopic observation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1965; 24: 187–99.
- Crapper D.R., Krishnan S.S., Dalton A. J. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*. 1973; 180 (4085): 511–3.
- Martyn C.N., Osmond C., Edwardson J.A., Barker D.J.P., Harris E.C., Lacey R.F. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *The Lancet*. 1989; 1 (8629): 59–62.
- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297 (5580): 353–6.
- Wirhth O., Multhaup G., Bayer T.A. A modified β -amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the β -amyloid peptide – the first step of a fatal cascade. *Journal of Neurochemistry*. 2004; 91(3): 513–20.
- Sensi S.L., Paoletti P., Bush A.J., Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(11): 780–91.
- Zatta P., Drago D., Bolognin S., Sensi S. L. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2009; 30 (7): 346–55.
- Hung Y.H., Bush A.J., Cherny R.A. Copper in the brain and Alzheimer's disease. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2010; 15 (1): 61–76.
- Bush A.J., Pettingell W.H., Multhaup G., et al. Rapid induction of Alzheimer A β amyloid formation by zinc. *Science*. 1994; 265 (5177): 1464–7.
- Atwood C.S., Moir R.D., Huang X., et al. Dramatic aggregation of Alzheimer A β by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273 (21): 12817–26.
- Lovell M.A., Xie C., Markesbery W.R. Protection against amyloid beta peptide toxicity by zinc. *Brain Research*. 1999; 823 (1–2): 88–95.
- Kawahara M., Arispe N., Kuroda Y., Rojas E. Alzheimer's disease amyloid β -protein forms Zn²⁺-sensitive, cation-selective channels across excised membrane patches from hypothalamic neurons. *Biophysical Journal*. 1997; 73 (1): 67–75.
- Bjertness E., Candy J.M., Torvik A. et al. Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1996; 10 (3): 171–4.
- Landsberg J. P., McDonald B., Watt F. Absence of aluminum in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature*. 1992; 360 (6399): 65–68.
- Bouras C., Giannakopoulos P., Good P. F., Hsu A., Hof P. R., Perl D. P. A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *European Neurology*. 1997; 38 (1): 53–8.
- Candy J. M., McArthur F. K., Oakley A. E. et al. Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal failure. *Journal of the Neurological Sciences*. 1992; 107 (2): 210–28.
- Yumoto S., Kakimi S., Ohsaki A., Ishikawa A. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2009; 103 (11): 1579–84.
- Parhad I.M., Krekoski C.A., Mathew A., Tran P. M. Neuronal gene expression in aluminum myelopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1989; 9 (1): 123–38.
- Lukiw W.J., LeBlanc H.J., Carver L.A., McLachlan D.R. C., Bazan N.G. Run-on gene transcription in human neocortical nuclei: inhibition by nanomolar aluminum and implications for neurodegenerative disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 1998; 11 (1): 67–78.
- Kawahara M., Konoha K., Nagata T., Sadakane Y. Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomedical Research on Trace Elements*. 2007; 18: 111–20.
- Yumoto S., Nagai H., Kobayashi K., Tamate A., Kakimi S., Matsuzaki H. Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003; 97 (1): 155–60.
- Priest N.D. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *Journal of Environmental Monitoring*. 2004; 6 (5): 375–403.
- Kawahara M. Aluminum and human health: possible link with neurodegenerative disorders. In: S. Huang Ed. *Metals and Neurodegeneration. Research Signpost*. 2010.
- Rondeau V., Jacqmin-Gadda H., Commenges D., et al. Re: aluminum in drinking water and cognitive decline in elderly subjects: the PAQUID cohort [letter]. *Am J Epidemiol*. 2001; 154(3): 288–90.
- Gauthier E., Fortier I., Courchesne F., et al. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res*. 2000; 84(3): 234–46.
- Rondeau V., Jacqmin-Gadda H., Commenges D., Helmer C., Dartigues J.F. Aluminum and Silica in Drinking Water and the Risk of Alzheimer's Disease or Cognitive Decline: Findings From 15-Year Follow-up of the PAQUID Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169 (4): 489–96.
- Yokel R.A., Florence R.L. Aluminum bioavailability from the approved food additive leavening agent acidic sodium aluminum phosphate, incorporated into a baked good, is lower than from water. *Toxicology*. 2006; 227(1–2):86–93.
- Altmann P., Cunningham J., Dhanesha U., Ballard M., Thompson J., Marsh F. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelfordwater incident. *British Medical Journal*. 1999; 319 (7213): 807–11.
- Flaten T.P. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin*. 2001; 55 (2): 187–96.
- Darbre P.D. Aluminium and the human breast. *Morphologie*. 2016; 100 (329): 65–74.
- Russo, L.S., Beale, G., Sandroni, S., Ballinger, W.E. Aluminum intoxication in undialysed adults with chronic renal failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992; 155: 697–700.
- Altmann P., Al-Salih F., Butter K., Cutler P., Blair J., Leeming R., Cunningham J., Marsh F. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med*. 1987; 317: 80–4.
- Exley C., Esiri M.M. Severe cerebral conophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 877–9.
- Mirza A., King A., Troakes C., Exley C. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; 40: 30–6.
- Sjogren B., Elinder C.G., Lidums V., Chang G. Uptake and urinary excretion of aluminum among welders. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988; 60 (2): 77–9.
- Sjogren B., Lidums V., Hakansson M., Hedstrom L. Exposure and urinary excretion of aluminum during welding. *Scand J Work Environ Health*. 1985; 11 (1): 39–43.
- Godderis L., Vanderheyden W., Van Geel J., Moens G., Masschelein R., Veulemans H. Exposure and inhalation risk assessment in an aluminium cast-house. *J Environ Monit*. 2005; 7 (12): 1359–63.
- Guillard O., Fauconneau B., Olichon D., Dedieu G., Deloncle R. Hyperaluminemia in a woman using an aluminium-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med*. 2004; 117 (12): 956–9.
- Drobyshev E.J., Solovyev N.D., Gorokhovskiy B.M., Kashuro V.A. Accumulation Patterns of Sub-chronic Aluminum Toxicity Model After Gastrointestinal Administration in Rats. *Biological Trace Element Research*. 2018; 185: 384–94.
- Michalke B., Willkommen D., Drobyshev E., Solovyev N. The importance of speciation analysis in neurodegeneration research. *TrAC-Trends Analytical Chemistry*. 2018; 104: 160–70.
- Gouille J.-P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Laine G., Bouige D., Lacroix F.C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Science International*. 2005; 153: 39–44.
- Skal'nyy A.V. *Chemical elements in human physiology and ecology [Himicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka]*. Moscow: Mir; 2004. (in Russian)
- D'Illo S., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system. *Anal. Chim. Acta*. 2006; 579: 202–8.
- Bocca B., Forte G., Petrucci F., Senofonte O., Violante N., Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann Ist Super Sanità*. 2005; 41 (2): 165–70.
- Magalhães C.G., Alves Lelis K.L., Aparecida Rocha C., Borba da Silva J.B. Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier. *Anal. Chim. Acta*. 2002; 464 (2): 323–30.
- Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solovyev N.D., Navolotsky D.V., Pavlova O.V., Ganeev A.A. Determination of Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se and Ti in whole blood by atomic absorption spectrometry without preliminary sample digestion. *Biomedical chemistry*. 2014; 60 (3): 378–88 (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Иваненко Наталья Борисовна (Ivanenko Natalya Borisovna), кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: nbivanenko@mail.ru

Ганеев Александр Ахатович (Ganeev Aleksandr Akhatovich), доктор физико-математических наук, профессор, заведующий химико-аналитическим отделом ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: ganeev@lumex.ru

Зубакина Екатерина Александровна (Zubakina Ekaterina Aleksandrovna), кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: mihailova_katya@inbox.ru

Безручко Марина Митрофановна (Bezruchko Marina Mitrofanovna), кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: bezruchko@mail.ru

Губаль Анна Романовна (Gubal Anna Romanovna), кандидат химических наук, младший научный сотрудник кафедры аналитической химии института химии СПбГУ. E-mail: a.r.gubal@mail.ru

Чучина Виктория Александровна (Chuchina Viktoriya Aleksandrovna), аспирант кафедры аналитической химии института химии СПбГУ. E-mail: vikky95bodnar@gmail.com

Литвинцев Богдан Сергеевич (Litvintsev Bogdan Sergeevich), доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части клинико-диагностической поликлиники ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: litvintsevs@yandex.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Александровский В.Н.¹, Петриков С.С.^{1,2}, Карева М.В.^{1,3}

Острые отравления нейролептиками фенотиазинового ряда. Фенотиазиновая кома

¹ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», 129090, г. Москва, Российская Федерация;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования — обобщить многолетний опыт авторов по диагностике и лечению острых отравлений производными фенотиазинового ряда и представить данные, касающиеся эпидемиологии воздействия фенотиазинов на центральную нервную систему.

Материал и методы. Проведён анализ обследования 74 пациентов, находившихся на лечении в отделении неотложной токсикологии НИИ СП им. Н.В.Склифосовского с острыми отравлениями нейролептиками фенотиазинового ряда. Оценена клинико-электроэнцефалографическая картина острого отравления. Исследована биоэлектрическая активность мозга с помощью ЭЭГ и зрительных вызванных потенциалов.

Результаты и обсуждение. На основании исследований зрительных вызванных потенциалов, показано отсутствие заторможенности глубинных структур мозга, несмотря на выраженное коматозное состояние. В ряде случаев повторная стимуляция светом провоцировала гиперсинхронизацию вызванных потенциалов и появление в клинике судорожных проявлений, что расценивалось нами как состояние парабиоза (по Н.Е. Введенскому).

Приведена оригинальная классификация острой фенотиазиновой интоксикации, подтверждённая электрофизиологическими исследованиями мозга. Подтверждена вовлечённость глубоких структур мозга в патогенез острой фенотиазиновой комы.

Представлены экстренные лечебные мероприятия при отравлениях фенотиазинами, связанные с ускоренной детоксикацией организма, в основном с использованием активных методов, таких как: перитонеальный диализ, кишечный лаваж при постоянном мониторинге функции дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Заключение. Полученные в результате исследования данные дают авторам основание утверждать, что фенотиазины необходимо использовать с особой осторожностью в клинике различных заболеваний.

Материалы статьи помогут врачам отделений реанимации и интенсивной терапии, токсикологических отделений в улучшении качества диагностики и лечения отравлений нейролептиками фенотиазинового ряда.

Ключевые слова: вызванные потенциалы; лечение отравлений; парабиоз; фенотиазины; электроэнцефалография.

Для цитирования: Александровский В.Н., Петриков С.С., Карева М.В. Острые отравления нейролептиками фенотиазинового ряда. фенотиазиновая кома. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 16-27.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-3-16-27>

Для корреспонденции: Карева Мария Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая приемным отделением Центра острых отравлений для психических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, г. Москва. E-mail: Marlex2014@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 23 сентября 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Alexandrovsky V.N.¹, Petrikov S.S.^{1,2}, Kareva M.V.^{1,3}

Acute poisoning with phenothiazine neuroleptics. Phenothiazine coma

¹N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation;²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation;³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

The article summarizes the authors' long-term experience in the diagnosis and treatment of acute poisoning with phenothiazine derivatives and presents data on the epidemiology of the effects of phenothiazines on the central nervous system. The original classification of acute phenothiazine intoxication confirmed by electrophysiological studies of the brain is given. The involvement of deep brain structures in the pathogenesis of acute phenothiazine coma has been confirmed. Based on studies of visual evoked potentials, the absence of inhibition of deep brain structures despite a pronounced comatose state is shown. In some cases, repeated light stimulation provoked hypersynchronization of evoked potentials and the appearance of convulsive manifestations in the clinic, which was regarded as a state of parabiosis (according to N.E. Vvedensky). Emergency treatment measures for phenothiazine poisoning associated with accelerated detoxification of the body mainly using active methods such as peritoneal dialysis, intestinal lavage with constant monitoring of respiratory function and the cardiovascular system, are presented. The materials of the article will help doctors of intensive care and toxicology departments to improve the quality of diagnosis and treatment of these pathologies.

Keywords: evoked potentials; poisoning treatment; parabiosis; phenothiazines; electroencephalography.**For citation:** Alexandrovsky V.N., Petrikov S.S., Kareva M.V. Acute poisoning with phenothiazine neuroleptics. Phenothiazine coma. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 16-27.DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-16-27> (In Russian)**For correspondence:** Mariya V. Kareva, PhD in Medicine, Head of the Reception Department of the Center for Acute Poisoning for Mental Patients of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, 129090, Moscow, Russian Federation. E-mail: Marlex2014@mail.ru**Information about the authors:**Alexandrovsky V.N., <https://orcid.org/0000-0002-0722-239X>; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>Petrikov S.S., <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>; Kareva M.V., <https://orcid.org/0000-0002-6561-843X>**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received: September 09, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Широкое применение нейролептиков фенотиазинового ряда обязано прежде всего их использованию при различных формах нарушений психической деятельности. Особенно показательна в этом отношении судьба первого и наиболее широко известного представителя этого ряда – аминазина.

Впервые производные фенотиазинового ряда получены во Франции в 1950 г. в виде соединений хлоргидрат-N-(3-диметиламинопропил)-2 хлорфенотиазина. Препарат, химически соответствующий этому соединению, был также синтезирован во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте им. С. Орджоникидзе и назван аминазином. В зарубежной литературе он известен

под названиями: хлорпромазин, ларгактил, мегафен, торазин, гибернал, амплиактил, пропафенин.

К настоящему времени накоплен большой материал, освещающий различные стороны фармакологической активности препаратов фенотиазинового ряда [1–4]. Авторы считают, что основное воздействие на организм этих препаратов проявляется в нейролептическом влиянии на центральную нервную систему (ЦНС). Увеличение дозы сопровождается уменьшением двигательной активности и расслаблением скелетной мускулатуры, некоторым снижением общей температуры тела, а также болевой чувствительности.

Относительно механизма гипотермического действия аминазина единого взгляда

нет. Первоначально существовало мнение, что гипотермический эффект препарата связан с его влиянием на обмен веществ, поскольку аминазин вызывает уменьшение потребления кислорода тканями [5, 6]. Дальнейшие исследования [7] показали, что аминазин снимает гипертермию, развивающуюся при введении пирогенных веществ за счёт центральных механизмов. Показано, что аминазин оказывает влияние на терморегулирующие центры ретикулярной формации ствола головного мозга [8–10].

Действие аминазина на ЦНС выражается также в его способности оказывать сильный противорвотный эффект. V.V. Glaviano и S.C. Wang [11] наблюдали высокую эффективность аминазина при апоморфиновой рвоте, но действие его при рвоте, вызванной введением в желудок сульфата меди, было незначительным. Поэтому авторы считают, что противорвотный эффект аминазина связан с его влиянием на ретикулярную формацию ствола мозга.

Следует отметить сильное адренолитическое действие аминазина, который подавляет периферический и центральный эффекты адреналина; норадреналин блокируется препаратом в меньшей степени, чем адреналин [12]. Холинолитическое действие выражено у аминазина значительно слабее и проявляется в некотором понижении чувствительности Н-холинореактивных систем [12, 13].

Гипотензивный эффект препарата может обуславливаться как его адренолитическими свойствами, так и угнетающим влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга.

С влиянием аминазина на ЦНС частично связано и его противовоспалительное действие. В этом эффекте более значительная роль принадлежит изменению проницаемости сосудов, которая уменьшается при воздействии аминазина.

Н. Laborit и соавт. [6] расценивали аминазин как ганглиоблокирующий препарат. Однако некоторыми исследованиями показано слабое влияние аминазина на вегетативные ганглии. Таким образом, о механизмах действия нейролептиков фенотиазинового ряда в литературе не сложилось единого мнения.

В частности, существует точка зрения о непосредственном действии этих препаратов на кору больших полушарий [14, 15].

Другая точка зрения свидетельствует об угнетении структур межоточного мозга, которые служат регулятором поступления импульсов, идущих к коре больших полушарий [6].

Третья точка зрения предполагает место приложения действия нейролептиков фенотиазинового ряда на ретикулярную формацию ствола головного мозга за счёт угнетения ее адренергической функции [16].

Клинико-электроэнцефалографическая (ЭЭГ) картина острого отравления нейролептиками фенотиазинового ряда позволила нам выделить три группы больных.

В 1-й группе наблюдаемых пациентов (23 человека) все больные находились в сопорозном состоянии или в глубоком наркотическом сне. В ответ на различные раздражители (громко заданный вопрос, укол, давление в болевых точках) имели место мимическая реакция, открывание глаз, попытка подняться. Иногда от больных можно было получить односложный ответ, настойчиво и громко задавая вопрос. В целом эта клиническая картина соответствовала I стадии отравления.

Биоэлектрическая активность мозга больных, отнесённых к первой группе, характеризовалась преобладанием в фоновой ЭЭГ дезорганизованной активности. По частному спектру была больше выражена быстрая активность (табл. 1) в ритме бета 18–25 колебаний в секунду с амплитудой 15–40 микровольт (мкВ). В 12 наблюдениях отмечалась тенденция к организации этой активности в веретена (17–18 колебаний в секунду).

Альфа-колебания регистрировались в виде единичных волн или коротких групп (10–13 колебаний в секунду с амплитудой 30–60 мкВ), которые располагались диффузно и возникали нерегулярно. На общем фоне ЭЭГ медленная активность выражена слабо в виде отдельных и нерегулярных тета-колебаний 5–7 колебаний в секунду с амплитудой 40–70 мкВ.

Обобщая данные ЭЭГ в этой группе, можно отметить, что биоэлектрическая активность мозга в основном характеризуется дезорганизованной активностью, что дало нам возможность выделить эти изменения в 1-й тип ЭЭГ (см. табл. 1).

Во 2-й группе больных (34 наблюдения) отмечалось выраженное нарушение сознания, которое характеризовалось состоянием поверхностной комы и в целом

Таблица 1

Соотношение частотного индекса и типов электроэнцефалографии при острых отравлениях нейролептиками фенотиазинового ряда

Частотный индекс	Тип электроэнцефалографии				
	I	p	II	p	III
α	32,3 ± 4,2	< 0,01	51,0 ± 2,3	< 0,01	31,0 ± 5,4
β	62,6 ± 2,8	< 0,01	27,8 ± 2,3	< 0,01	9,4 ± 2,5
Q	6,2 ± 0,6	< 0,01	23,3 ± 1,7	< 0,01	46,2 ± 4,6
▲	0,3 ± 0,3	< 0,05	4,2 ± 1,2	< 0,01	10,7 ± 2,5
Число наблюдений	11	–	21	–	7

симптоматика интоксикации соответствовала II клинической стадии отравления. Однако у ряда больных (22 наблюдения) отмечались особенности в клинической картине интоксикации в виде появления хореоподобных гиперкинезов, которые характеризовались мелкокоразмашистыми движениями конечностей и пальцев рук. Подобные гиперкинезы возникали у больных в ответ на экстрацептивные раздражения. После прекращения раздражения они быстро проходили, и больной вновь впадал в глубокий наркотический сон.

Ноцицептивные раздражения (давление в болевых точках выхода тройничного нерва) у этой группы больных несколько уменьшали глубину коматозного состояния (то есть оживлялись рефлексы, появлялся тризм жевательной мускулатуры и некоторый гипертонус конечностей).

Биоэлектрическая активность мозга в этой группе больных характеризовалась доминированием в фоновой ЭЭГ замедленной альфа-активности 7,5–3,5 колебаний в секунду с амплитудой 60–120 мкВ. В ряде наблюдений (7 случаев) эта активность имела тенденцию к организации в веретена с постоянным подъёмом и спадом по амплитуде. В остальных наблюдениях (16 случаев) альфа-активность регистрировалась в фоновой ЭЭГ в виде нескольких групп. Кроме того, на ЭЭГ возникали отдельные деформированные ритмы с частотой 14–17 колебаний в секунду с амплитудой 25–30 мкВ. Тета-активность (6–7 колебаний в секунду) регистрировалась на высоте веретен в виде отдельных колебаний или групп волн. В основном тета- как и дельта-активность (2–3 колебаний в секунду с амплитудой 80–120 мкВ) представлена в виде отдельных синхронных спонтанных всплесков. В задних отделах мозга амплитуда

фоновой ЭЭГ снижена. Световая и звуковая стимуляция видимых изменений на ЭЭГ не вызывала.

Таким образом, описанная биоэлектрическая активность мозга имела ряд признаков, встречающихся в норме. Однако преимущественная локализация альфа-колебаний в передних отделах мозга при их меньшей выраженности в задних, а также отсутствие реакции депрессии на ЭЭГ в ответ на стимуляцию звуком и светом у больных, находящихся в коматозном состоянии, свидетельствовали о значительных изменениях функционального состояния коры мозга и выраженных расстройствах в ЦНС. Закономерное появление этих нарушений в ЭЭГ данной группы больных позволило нам объединить их во 2-й тип ЭЭГ – замедленной альфа-активности.

Больные 3-й группы с острым отравлением нейролептиками фенотиазинового ряда (17 наблюдений), так же как и во 2-й, находились в состоянии поверхностной комы по клинической симптоматике. Приведённые нами особенности клинического течения острого периода отравления в данной группе свидетельствуют о более тяжёлой фазе интоксикации. В частности, коматозное состояние осложнялось судорожным синдромом, который проявлялся в виде внезапно возникающих клонико-тонических судорог всех конечностей и судорожного сокращения дыхательной мускулатуры. Судорожные припадки в этих случаях продолжались 1–5 мин и повторялись несколько раз в сутки. Во время приступа клонико-тонических судорог зрачки расширялись, реакция их на свет отсутствовала, повышался мышечный тонус и сухожильные рефлексы. Экстрацептивные раздражения в этой группе больных не вызывали оживления сухожильных рефлексов и уменьшения глубины комы.

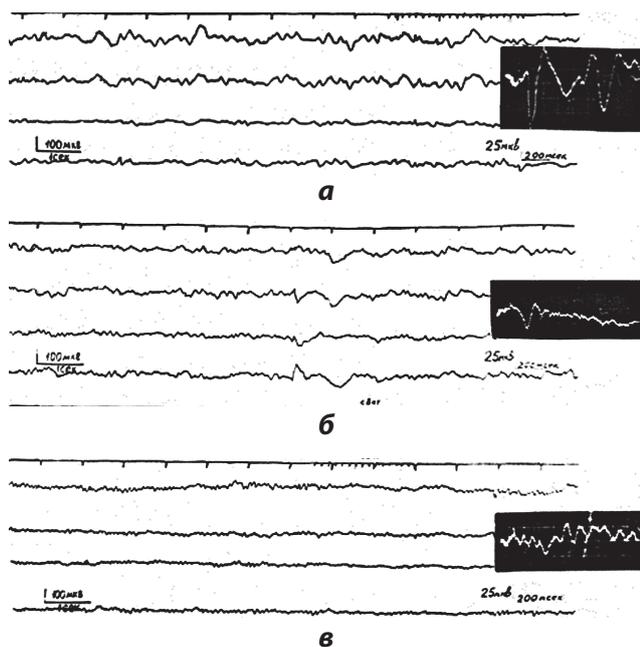


Рис. 1. Электроэнцефалография больного (лобные и затылочные отведения) с острым отравлением тизерцином (на врезке справа зрительные вызванные потенциалы): а – электроэнцефалография и вызванные потенциалы в 1-е сутки после отравления; б – электроэнцефалография и вызванные потенциалы того же больного на 2-е сутки после отравления; в – электроэнцефалография и вызванные потенциалы того же больного на 4-е сутки после отравления.

Состояние описанной выше комы развивалось после приёма от 50 до 150 таблеток аминазина или тизерцина и расценивалось нами как тяжёлое отравление нейролептиками фенотиазинового ряда. Больных, у которых было глубокое коматозное состояние от приёма нейролептиков фенотиазинового ряда, мы не встретили.

Таким образом, для клинической картины интоксикации препаратами фенотиазинового ряда, в отличие от других снотворных, нейролептических и наркотических препаратов, характерна готовность к возникновению спонтанных клонико-тонических судорог и хореоподобных гиперкинезов на фоне коматозного состояния.

На ЭЭГ в этой группе больных фоновую активность составляли мономорфные медленные волны (см. табл. 1) в ритме тера-активности (4–7 колебаний в секунду) и дезорганизованные, деформированные одиночные альфа-колебания (8–10 колебаний в секунду), которые накладывались на медленные ритмы или регистрировались в виде коротких вспышек или отдельных волн в периоде между медленными колебаниями. Амплитуда тета-волн

была в пределах 40–80 мкВ, в то время как амплитуда альфа-колебаний варьировала от 25 до 100 мкВ.

Более медленная активность в виде несколько заострённых дельта-волн (2–3,5 колебаний в секунду) амплитудой 50–100 мкВ, а также бета-колебания в ритме 14–18 колебаний в секунду амплитудой 25–40 мкВ регистрировались спорадически на общем фоне описанной ЭЭГ. Интересно отметить, что в течение записи ЭЭГ наблюдалось внезапное увеличение общей амплитуды колебаний биопотенциалов. В частности, амплитуда медленных и альфа-колебаний возрастала до 140 мкВ. Эти вспышки активности возникали спонтанно или в ответ на афферентную световую стимуляцию различной частоты. Продолжительность спонтанных вспышек, увеличение общей амплитуды была непродолжительной и сохранялась в течение 1–3 с. Аналогичные вспышки, вызванные ритмической стимуляцией светом, исчезали в момент прекращения подачи стимула. Звуковая стимуляция фоновой активности не меняла. Амплитуда потенциалов в задних отделах мозга была снижена наполовину относительно передних отделов.

Биоэлектрическая активность коры мозга этого периода отравления содержала ряд компонентов, свойственных судорожным состоянием, а именно: деформированные острые волны, идущие в медленном ритме и регистрируемые то в виде одиночных колебаний, то в виде последовательных серий, и комплексы: острая волна – медленная волна. Наличие такой ЭЭГ-картины указывало врачу на необходимость срочного применения дезинтоксикационной терапии, направленной на выведение из крови фенотиозинов, с применением мероприятий по профилактике судорожного припадка, даже если в клинической картине судорог не было, ибо готовность к ним по объективным данным очень велика. В момент возникновения судорожных припадков и появления гиперкинезов регистрация ЭЭГ была невозможна.

Таким образом, сопоставление особенностей клинической картины отравления в 3-й группе больных, с полученными данными ЭЭГ, позволили нам выделить 3-й тип ЭЭГ «полиритмической» «предсудорожной» активности (см. табл. 1; рис. 1) [17, 18].

Исследования частотного индекса в различных группах больных с острыми отравлениями препаратами фенотиазинового ряда представлены в табл. 1.

В этом разделе работы выделено три типа ЭЭГ соответственно тяжести интоксикации нейролептиками фенотиазинового ряда.

Исследования частотного спектра ЭЭГ показали, что вероятность различия между выделенными типами достаточно высока, что, в свою очередь, даёт возможность более правильно оценить тяжесть отравления.

Обобщая приведённые клинико-ЭЭГ-изменения при остром отравлении нейролептиками фенотиазинового ряда, мы отметили ряд таких особенностей, как появление судорожных припадков на фоне коматозного состояния, регистрация на ЭЭГ в передних отделах мозга медленных колебаний в ритме тета и дельта, появление гиперсинхронных альфа-колебаний, а также отсутствие видимых изменений на ЭЭГ в ответ на стимуляцию светом и звуком, которые в целом свидетельствуют о глубоких расстройствах в ЦНС, что подтверждается рядом экспериментальных исследований. В частности, стереотаксические исследования Н. Laborit [6] показали влияние препаратов фенотиазинового ряда на диффузную таламическую систему, гиппокамп, ретикулярную мезенцефалическую формацию и задний гипоталамус. Так, хлорпромазин предотвращает возникновение десинхронизации, которая имеет место после прекращения высокочастотной стимуляции седалищного нерва.

Г. Мэгун [19] считает, что такая стимуляция возбуждает мезенцефалическую ретикулярную систему, ответственную (за счет мультисинаптической передачи) за задержанную десинхронизацию. По мнению Н. Laborit [6], препараты фенотиазинового ряда действуют «между ретикулярными нейронами» и их коллатералиями в лемнисковый путь, сильно повышают порог возбудимости диффузной таламической системы, облегчая процессы десинхронизации в коре, и, наконец, препятствуют распространению возбуждения из заднего гипоталамуса на другие структуры мозга.

Непосредственное влияние аминазина на структуры ретикулярной формации ствола мозга путём подавления адренергических реакций отмечено в работе

И.П. Анохиной [20]. В тоже время ряд авторов считают, что под влиянием терапевтических доз аминазина корковая деятельность у больных с психотическими состояниями не угнетается, а лечебный эффект осуществляется за счет подавления очага патологической активности, находящегося в подкорковых образованиях.

Данные наших наблюдений, как видно из вышеизложенного, равно как и данные литературы, свидетельствуют о преимущественном влиянии аминазина на глубокие подкорковые отделы мозга.

Для подтверждения воздействия препаратов фенотиазинового ряда на глубокие структуры мозга, а именно на ретикулярные формации ствола мозга, мы использовали регистрацию и обработку вызванных потенциалов методом суммирования одиночных вызванных потенциалов (ВП) с использованием специализированных электронно-вычислительных машин «МЕДИАК» (Япония) и «АНОПС-10» (Польша). Биоэлектрическая активность регистрировалась монополярным способом относительно индифферентного электрода, помещённого на мастоидальном отростке височной кости. Активные электроды располагались сагиттально, по средней линии в следующих точках: *inion*, 2 см выше *inion*, *vertex* и лобно-теменной стык.

Для усиления биоэлектрической активности использовались усилители электроэнцефалографа 8-канальный ЭЭГ-112 с полосой пропускания 0,5–70 гц. Световые вспышки подавались от фотофоностимулятора TURES-4 с частотой вспышки от 1 в 5 секунд до 1 в секунду. Стандартная интенсивность вспышки подбиралась на лицах контрольной группы по отсутствию артефактов электромиограммы и электроокулограммы и составляла 0,2 джоуля (Дж), длительность вспышки не превышала 200–400 мкс. Иногда использовалась интенсивность 0,06 и 0,4 Дж, то есть ниже и выше стандартной, а в некоторых случаях при коматозных состояниях интенсивность вспышки устанавливалась до 5 Дж. Регистрация ВП у больных и у лиц контрольной группы проводилась в положении лёжа на спине с закрытыми глазами в темном помещении. Расстояние от лампы-вспышки до лица испытуемого составляло 25–30 см.

Обработку ВП проводили с использованием ряда приёмов общей оценки структу-

Таблица 2

Параметры вызванного ответа на свет у больных с острым отравлением препаратами фенотиазинового ряда (усреднённые данные по группе из 16 человек)

Компонент ВП	Время до максимума, мс	Амплитуда, мкВ
P ₁	23,2 ± 2,45	3,3 ± 0,68
N ₁	36,2 ± 3,4	2,85 ± 0,87
P ₂	46,0 ± 4,0	3,3 ± 0,74
N ₂	54,5 ± 6,0	12,5 ± 0,56
P ₃	111,0 ± 4,7	36,4 ± 2,95
N ₃	186 ± 10,0	36,2 ± 5,2
P ₄	276 ± 14,2	22,5 ± 3,8
N ₄	367 ± 15,2	6,1 ± 1,18
P ₅	414 ± 16,1	6,7 ± 1,4
N ₅	474 ± 18,2	25,6 ± 2,45

ры ВП, а также измерением амплитудных и временных параметров отдельных компонентов.

Исследование реактивности мозга методом зрительных ВП у больных с острыми отравлениями нейролептиками фенотиазинового ряда в лёгкой и тяжёлой стадиях отравления показало значительное сходство общей структуры и отдельных амплитудно-временных параметров (22 наблюдения).

Вызванная активность мозга характеризовалась следующими элементами, которые отмечались практически во всех

случаях: начального небольшого позитивно-негативного колебания с пиковой латентностью позитивной волны 15–35 миллисекунд (мс) и негативной 25–55 мс. Амплитуды этих волн соответственно 5–3 мкВ и 3–11 мкВ. Следующая позитивная волна имеет латентность 35–75 мс и амплитуду 2–9 мкВ. Далее следует сравнительно большой негативный потенциал с латентностью 45–105 мс и амплитудой 6–28 мкВ, и затем наиболее характерный высокоамплитудный комплекс, состоящий из позитивного отклонения с пиковой латентностью 75–135 мс и амплитудой 23–63 мкВ и негативного – с пиковой латентностью 135–255 мс и амплитудой 11–66 мкВ. Следующая позитивная волна имеет пиковую латентность 205–375 мс и амплитуду 5–47 мкВ.

У всех больных этой группы отмечался поздний негативно-позитивный комплекс с латентностью и амплитудой негативной волны соответственно 330–375 мс и 11–75 мкВ и позитивной – 450–650 мс и амплитудой 6–60 мкВ (табл. 2, рис. 2).

При динамическом обследовании больных наблюдалось прежде всего уменьшение амплитуды позитивного колебания, которое, как правило, отмечалось по выходе больного из комы, а также увеличение периодов волн ВП и ряд других отклонений от ВП, характерных для обследованных нами лиц контрольной группы. Значительно изменённые формы ВП часто сохранялись вплоть до выписки больного из стационара.

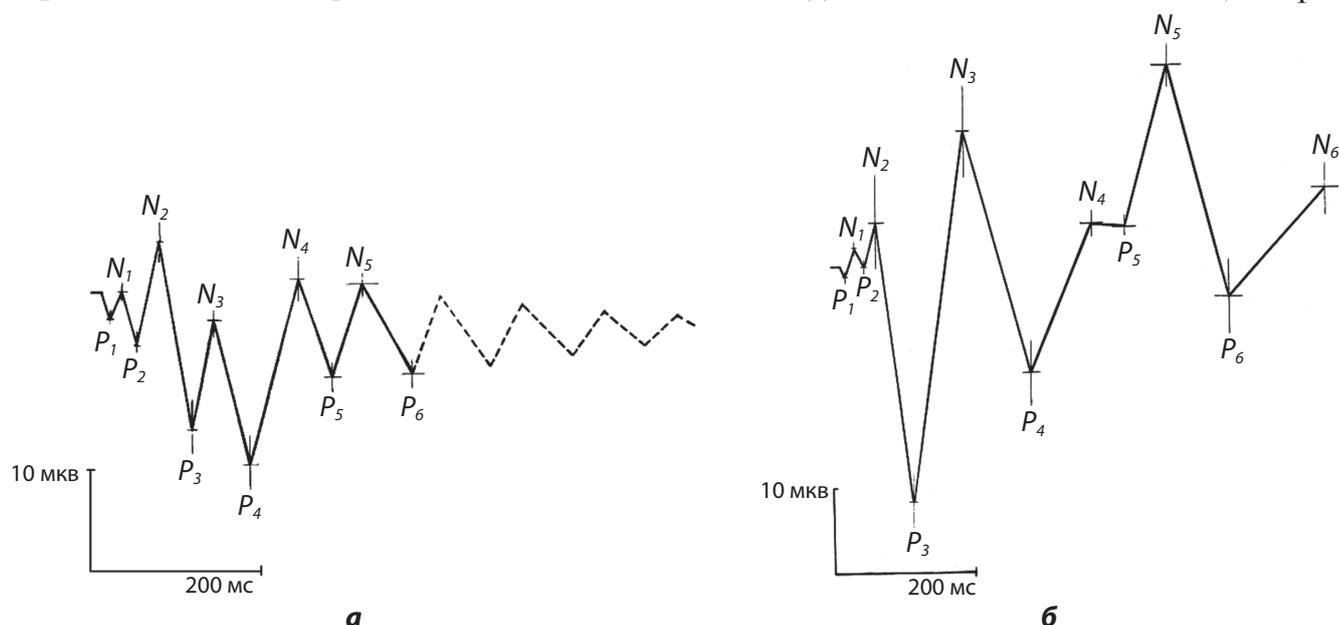


Рис. 2. Усреднённое схематическое изображение вызванных зрительных потенциалов: а – у 25 здоровых человек; б – у 16 больных, находящихся в коматозном состоянии с острым отравлением нейролептиками фенотиазинового ряда).

Схематическое изображение ВП контрольной группы, а также при острых отравлениях фенотиазинами представлено на рис. 1.

Клиническое наблюдение

Больной К., 35 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи с отравлением неизвестным ядом. При поступлении в стационар у больного отмечалось состояние поверхностной комы. Кожные покровы и видимые слизистой обычной окраски. Зрачки обычной величины с ослабленной реакцией на свет. Корнеальные рефлексы сохранены. Сухожильные рефлексы верхних и нижних конечностей снижены. Отмечается мышечная гипотония. В ответ на серию болевых раздражений больной отвечает мимической реакцией и слабым движением рук. Дыхание самостоятельное. При аускультации в нижних отделах обоих лёгких определяется жёсткое дыхание. По ходу трахеи прослушивается большое количество крупнопузырчатых влажных хрипов. Тоны сердца ясные, ритмичные – 100 уд. в 1 мин. Артериальное давление (АД) – 160/100 мм рт. ст. Со стороны брюшной полости и мочевыделительной системы патологии не определяется.

Больному в отделении проведена интубация трахеи, выполнен отсос слизи из верхних дыхательных путей. Промыт желудок через зонд. Временами на проводимые медицинские мероприятия на фоне мышечной гипотонии возникали хореоподобные гиперкинезы в виде мелкокоразмашистых движений конечностей мышц рук с последующим появлением кратковременного судорожного припадка.

При регистрации ЭЭГ отмечено преобладание тета-колебаний с амплитудой от 40 до 60 мкВ. Более медленная активность регистрировалась в виде единичных синхронных дельта-колебаний. Альфа и бета-колебания на общем фоне выражены слабо в виде наложений на медленную активность. Ритмическая стимуляция светом и звуком фоновой активности не меняла.

Регистрация вызванных потенциалов (ВП) выявила значительные изменения по сравнению с нормой. Форма ВП представляла собой гиперсинхронную структуру (рис. 3), где постоянным компонентом в динамике интоксикации оставался высокоамплитудный (до 50 мкВ) третий позитивный

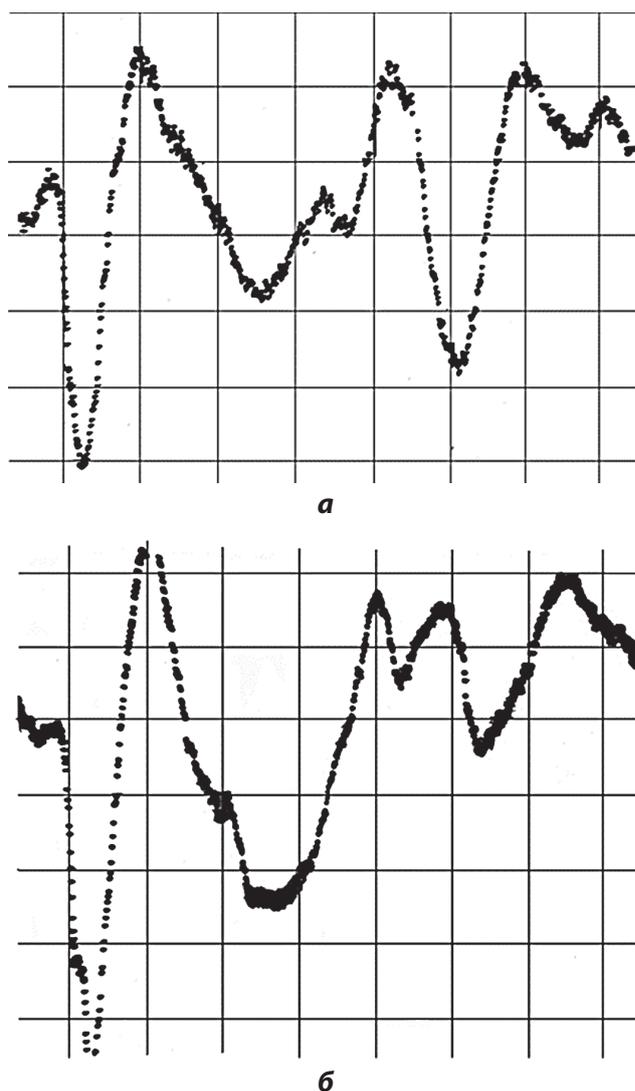


Рис. 3. Вызванные потенциалы у больного К., 35 лет: а – с острым отравлением тизерцином при поступлении в стационар; б – ВП того же больного перед возникновением судорожного припадка.

Калибровочные параметры: – одно деление клетки по вертикали соответствует 12,5 мкВ, по горизонтали – 100 мс. Позитивные компоненты направлены вниз. Каждая кривая представляет собой результат усреднения 40 ответов). Точка регистрации вызванных потенциалов – 2 см выше *inion*, индифферентный электрод находится на мастоидальном отростке.

тивный компонент с пиковой латентностью 98–105 мс, который резко увеличивался по амплитуде перед возникновением в клинической картине судорожного припадка (до 60–70 мкВ). Аналогичное увеличение амплитуды претерпевал негативный третий компонент, регистрировавшийся с пиковой латентностью 165–175 мс, амплитуда которого увеличивалась перед судорожным припадком до 88 мкВ. Менее стабильными компонентами по латентности в этом случае и высоковольтными были пятые позитивный и негативный компоненты. В целом структура ВП, зарегистрированная у

данного больного, находящегося в коматозном состоянии, схожа с выделенной нами структурой ВП у больных с острым отравлением нейролептиками фенотиазинового ряда.

Учитывая ранее накопленный опыт клинико-ЭЭГ-сопоставлений и данные ВП, больному был поставлен диагноз «Острое отравление нейролептиками фенотиазинового ряда II б стадии. Поверхностная кома». Начато проведение форсированного диуреза и операции перитонеального диализа. Во время проведения лечебных мероприятий диагноз острого отравления нейролептиками фенотиазинового ряда подтверждён токсикологическими исследованиями крови и мочи.

Через 3 ч больной вышел из коматозного состояния. Остаётся несколько заторможенным. Зрачки обычной величины с хорошей реакцией на свет. Корнеальные рефлексы живые. Сухожильные рефлексы верхних и нижних конечностей несколько повышены. Проведена экстубация трахеи. На громко заданный вопрос больной открывает глаза и делает попытку ответить. На ЭЭГ в этот момент отмечена положительная динамика. При регистрации ВП наблюдается исчезновение гиперсинхронной структуры, где ещё появляется негативно-позитивный комплекс в пределах латентности отмеченных выше компонентов P_3 и N_3 (см. рис. 1). Дальнейшее течение заболевания без особенностей, и больной выписан из стационара.

Приведённое наблюдение показывает возможность быстрого комплексного клинико-ЭЭГ-исследования с целью постановки диагноза, а также наблюдения за динамикой течения интоксикации. Такое наблюдение даёт возможность наиболее оптимально использовать комплекс активных методов детоксикации организма.

Анализируя компоненты ВП у больных с острыми отравлениями фенотиазинами, практически можно отметить отсутствие различий в ранней части ответа по сравнению с контрольной группой и резкое отличие поздних компонентов, начиная с компонента P_3 .

Прежде всего обращает на себя внимание гиперсинхронность и увеличение латентных периодов поздних компонентов. Не менее важным компонентом в структуре ВП является плавный переход 4-го

отрицательного компонента в медленную отрицательную волну, которая, по мнению М.С. Мыслабодского [21], аналогична комплексу волна-пик, встречающемуся при эпилепсии. При описании ВП у больных с острыми отравлениями фенотиазинами необходимо отметить и тот факт, что, хотя общая структура не претерпевает особых изменений в зависимости от тяжести интоксикации, однако в тот момент, когда больные находятся в тяжёлой стадии отравления (глубокая кома, появление судорожной готовности, возникновение судорожных припадков), в структуре ВП можно отметить снижение или полное отсутствие ранних компонентов, а также резкое увеличение до 100–120 мкВ поздних комплексов ВП.

В 4 наблюдениях повторная стимуляция светом провоцировала увеличение компонента $N_2-P_3-N_3$ до 120–160 мкВ с одновременным появлением в клинической картине отравления клонико-тонических припадков, которые самостоятельно и быстро купировались.

Лечение производными фенотиазинового ряда значительно чаще используется при различных формах шизофрении [22]. Вряде случаев авторы рекомендуют использовать достаточно большие дозы — от 250 до 500 мг фенотиазина и его производных. По мнению авторов, эти препараты купируют психомоторное возбуждение, а также приводят к миорелаксации. Однако наши исследования зрительных ВП даже в глубоком коматозном состоянии свидетельствуют об отсутствии заторможенности глубоких структур мозга. В частности, ответная реакция на свет в виде ВП свидетельствует о значительном возбуждении стволовых структур мозга, что проявляется в виде гиперсинхронных ответов на световое возбуждение. В то время как больной находится в коматозном состоянии, более длительное раздражение светом вызывает усиление гиперсинхронизации вызванных ответов, а в клинической симптоматике возникают судорожные проявления. В целом такая ответная реакция мозга **подтверждает** свидетельствует о значительном снижении лабильности ЦНС, а возникновение судорожных проявлений в коматозном состоянии говорит о явлениях парабактериального торможения (по Н.Е. Введенскому) [23] и свидетельствует о новом направлении в клинике острых отравлений, что следу-

ет учитывать, назначая лечебные мероприятия. В частности, Н.П. Резвяков [24], один из последователей Н.Е. Введенского, предложил рассматривать парабиотический процесс как отдельную стадию парабиоза, поэтому для его лечения необходимо применять антипарабиотическое лечение, устранять источник, вызывающий парабиотическое торможение, а именно выведение фенотиазинов из организма. Ниже мы остановимся на проведённых лечебных мероприятиях.

Гиперсинхронизация ответа свидетельствовала о возбуждении стволовых структур мозга и их расторможенности. В целом, полученные в результате исследования данные, дают авторам основание утверждать, что фенотиазины необходимо использовать с особой осторожностью в клинике различных заболеваний.

Лечение

Клиническая диагностика отравления фенотиазинами основывается на характерных симптомах поражения ЦНС, изложенных выше. Основным диагностическим мероприятием, помимо клинического, является химико-токсикологическое лабораторное определение наличия и концентрации фенотиазин в крови и моче пострадавшего.

Для определения фенотиазин в биологических средах организма мы используем методы тонкослойной хроматографии или газожидкостной хроматографии (ГЖХ). Возможно проведение высокоэффективной хроматографии производных фенотиазина в моче и сыворотке крови с использованием автоматического анализатора [25].

Помимо ГЖХ можно использовать метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии, также обладающий высокой чувствительностью и точностью. Однако он применяется значительно реже вследствие большей технической сложности и дороговизны.

Клинико-биохимические исследования проводятся по общепринятому алгоритму, то есть в обязательном порядке выполняются общий (клинический) анализ крови, мочи, биохимический анализ крови с определением уровня в ней общего и прямого билирубина, общего белка, мочевины и креатинина). При глубокой коме необходимо определять уровень микроэлементов и

электролитов в сыворотке крови. При подозрении на позиционную травму необходимо исследовать наличие и уровень миоглобина в крови и моче, креатинкиназы. Из методов инструментальной, функциональной диагностики обязательны электрокардиография и рентгенография органов грудной клетки.

Лечение отравления фенотиазинами должно быть комплексным. Пациенты с тяжёлыми расстройствами уровня сознания нуждаются в интенсивном наблюдении и терапии, для проведения которой их госпитализируют в центры (отделения) лечения отравлений или в другие стационары, где возможно проведение мероприятий экстренной диагностики, реанимации, интенсивной терапии и детоксикации.

Своевременно и грамотно проведённая терапия на этапе первичной медико-санитарной помощи способствует более благоприятному течению заболевания. При этом прежде всего необходимо нормализовать нарушенное дыхание и мониторировать эту функцию во время транспортировки пациента в стационар, а также восстановить или поддержать адекватную гемодинамику.

Зондовое промывание желудка производят после коррекции дыхания и сердечной деятельности, и оно является основным патогенетическим принципом лечения, способствующим уменьшению всасывания (резорбции) фенотиазин. Промывание желудка больным, находящимся в коматозном состоянии, следует проводить через зонд только после предварительной интубации трахеи трубкой с раздувной манжеткой во избежание аспирации жидкости и рвотных масс! Промывают желудок обычной водой комнатной температуры.

После промывания желудка возможно некоторое углубление комы, что может быть связано с усилением всасывания при разведении лекарственных форм в желудке водой. В связи с этим рекомендуется введение энтеросорбента (активированный уголь в дозе 1 г/кг массы тела больного), солевого слабительного и повторное промывание желудка. При пероральном поступлении токсичных веществ обязательно очищение желудочно-кишечного тракта. Наиболее надёжным способом очищения кишечника от токсичных веществ является кишечный лаваж (КЛ). Для повышения эффективности детоксикации организма целесообразно

сочетать КЛ с энтеросорбцией и активными методами в соответствии с показаниями, при этом вначале необходимо провести детоксикацию энтеральной среды, а затем применять сорбционно-диализные методы очищения крови [26].

Большинство нейрорептиков имеют большой объем распределения и в значительной степени связываются с белками плазмы, поэтому гемодиализ и гемосорбция практически не влияют на скорость их элиминации [27].

При отравлениях фенотиазинами показано проведение перитонеального диализа (ПД). Анатомо-физиологические особенности брюшины обеспечивают возможность диализа не только кристаллоидов, но и крупномолекулярных белков, тем самым создаются условия для эффективного диализа токсикантов, быстро и прочно вступающих в связь с белками плазмы. Рекомендуется фракционный метод ПД. рН диализирующей жидкости при отравлении фенотиазинами должна быть слабокислой (рН 7,1–7,2) с добавлением к составу диализирующего раствора (800 мл) 15–25 мл 4% раствора бикарбоната натрия [28].

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой деятельности чаще проявляются в виде гипотонии (АД от 90/60 до 50/0 мм рт. ст.). Лечение начинают с инфузии физиологического раствора. Если этого недостаточно, вводят альфа-адреностимуляторы (норадреналин или фенилэфрин). При

увеличении комплекса QRS более 0,12 мм, обусловленного блокадой быстрых натриевых каналов и ведущего к желудочковым аритмиям, препаратом выбора является бикарбонат натрия в дозе 1–2 ммоль/кг. При устойчивых желудочковых аритмиях, сохраняющихся на фоне введения бикарбоната натрия, назначают лидокаин, 1–2 мг/кг, в виде непрерывной инфузии. Удлинение интервала QT не требует специального лечения. Обычно достаточно коррекции гипокалиемии и гипомагниемии.

При экстрапирамидных нарушениях показан прием циклодола по 1–2 мг внутрь. При возбуждении дополнительно показано введение диазепама 2 мл внутривенно (в/в) на 10 мл 0,9% натрия хлорида и рибоксина 40 мл на 10% растворе глюкозы. При развитии эпилептических припадков хороший результат даёт инфузия пропофола и общая анестезия [25, 26].

Для лечения делирия при центральном антихолинэргическом синдроме показано введение галантамина гидробромида (нивалин) 0,5% 4–8 мл в/в (до купирования делирия) или аминостигмина 0,1% 1–2 мл внутримышечно однократно после коррекции нарушений сердечной деятельности.

Таким образом, отравление фенотиазинами, как видно, и в настоящее время представляет серьезную опасность для жизни и здоровья человека, что, на наш взгляд, с клинической точки зрения, делает актуализацию этого вопроса вполне оправданной и заслуживающей внимания.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 2, 4–11, 13 см. в References)

- Машковский М.Д. *Фармакологические свойства аминазина и других препаратов фенотиазинового ряда*. 1959; 56(2): 81–93.
- Колотилова О.И., Коренюк И.И., Хусаинов Д.Р., Черетаев И.В. Дофаминэргическая система мозга. *Вестник Брянского государственного университета*. 2014; (4): 97–106.
- Каминский С.Д., Савчук В.И. О действии аминазина на высшую нервную деятельность собак. *Журнал «Невропатология и психиатрия им. С.С. Корсакова»*. 1956; 56 (2): 104–15.
- Фокин Ю.В. Сравнительная оценка влияния психоактивных средств на гипоталамические тета- и гамма-ритмы. *Биомедицина*. 2019; 15(3): 23–32. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-23-32>
- Воронин Л.Г., Толмасская Э.С., Гусельникова К.Г., Гусельников В.И. Электрофизиологическое изучение механизма действия аминазина. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1961; (2): 208–17.
- Александровский В.Н., Куранов В.П. Вызванные потенциалы головного мозга при некоторых острых отравлениях. В кн.: *Особенности реанимации при острых отравлениях: материалы Всероссийской научно-практической конференции, 4–5 сентября 1975 г.* Иркутск. 1975. с. 118–24.
- Александровский В.Н. К вопросу о дифференциальной диагностике тяжелых отравлений с использованием электроэнцефалографии. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1976; (2): 268–77.
- Мэгун Г. *Бодрствующий мозг: пер. с англ.* М.: Изд-во иностр. лит.; 1960.
- Анохина И.П. Нейрохимические аспекты патогенеза алкоголизма и наркоманий. В кн.: *Тезисы докладов второй научно-практической конференции по вопросам клиники, профилактики и лечения алкоголизма и наркоманий* (13–15 дек. 1978 г.). Москва; 1978. С. 69–73.
- Мыслабодский М.С. *Гиперсинхронные ритмы коры больших полушарий*. Москва: Наука; 1973.
- Тиганов А.С. *Фебрильная шизофрения. Клиника, патогенез, лечение*. Москва: Медицина; 1982.
- Введенский Н.Е., Ухтомский А.А. *Учение о координатной деятельности нервной системы*. Москва: Гос. изд-во мед. лит.: 1950.
- Резвяков Н.П. *О значении закона оптимума и пессимума раздражения и учения о парабозе при построении теории медицины*. Казань: Татполиграф; 1947.
- Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клюев А.Е., Колдаев А.А., Остапенко Ю.Н. *Химико-токсикологический анализ острых химических отравлений: сб. материалов*. М.: Графикон Принт; 2007.
- Афанасьев В.В. *Неотложная токсикология: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Хофман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. *Экстренная медицинская помощь при отравлениях: пер. с англ.* Москва: Практика; 2010.
- Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С.Г. *Детоксикационная терапия*. Санкт-Петербург: Лань; 2000; 52–5.

REFERENCES

- Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetschet P. Pharmacodynamic properties of 3-chloro-10-(3-dimethylaminopropyl)-phenothiazine hydrochloride (R.P. 45660); experimental study of a new substance used in potentialized anesthesia and in artificial hibernation. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1953; 92(3/4): 305–61.
- Benitte A. Pharmacological hibernation; experimental principles. *Naunyn Schmiedeberg Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1954; 222(1–2): 20–41. PMID: 13176447 <https://doi.org/10.1007/BF00249267>
- Mashkovsky M.D. the Pharmacological properties of chlorpromazine and other drugs of the phenothiazine series. *Zhurnal «Nevropatologiya i psixiatriya im. S.S. Korsakova».* 1959; 56(1): 81–93. (in Russian)
- Kopera H. Pharmacology of chlorpromazine (largactil, megaphen). I. *Wien Klin Wochenschr.* 1955; 67(45): 867–74. PMID: 13299954
- Decourt Ph. Mechanism of therapeutic action of chlorpromazine (R.P. 4560 or largactil). *Therapie.* 1953; 8(6): 846–88. PMID: 13169077
- Laborit H. Potentiated anesthesia and artificial hibernation. *Naunyn Schmiedeberg Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1954; 222(1/2): 41–58. PMID: 13176448
- Chantonnat J., Tanche M. Antipyretic action of chlorpromazine on fever caused by TAB vaccine in dogs. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1955; 149(9–10): 950–3. PMID: 13270485
- Rowland T.A., Banga A., Ayadurai N. Neuroleptic malignant syndrome: The value of diagnostic criteria. *Prim Care Cjpanion CNS Disord.* 2018; 20(4). pii: 17102218. <https://doi.org/10.4088/PCC.17102218>
- Zarrouf F., Bhanot V. Neuroleptic malignant syndrome: Don't let your guard down yet. *Curr Psychiatry.* 2007; 6(8): 89–95.
- Adnet P., Lestavel P., Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. *Br J Anaesth.* 2000; 85(1): 129–35. <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.129>
- Glaviano V.V., Wang S.C. Dual mechanism of antiemetic action of 10-(dimethylaminopropyl)-2-chlorophenothiazine hydrochloride (chlorpromazine) in dogs. *J Pharmacol Exp Ther.* 1955; 114(3): 358–66. PMID: 13243247
- Kolotilova O.I., Korenyuk I.I., Khusainov D.R., Cheretaev I.V. Dopaminergic system of the brain. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014; (4): 97–106. (in Russian)
- Strawn J.R., Keck P.E., Caroff S.N. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(6): 870–6. <https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.6.870>
- Kaminsky S.D., Savchuk V.I. On the effect of aminazine on the higher nervous activity of dogs. *Zhurnal «Nevropatologiya i psixiatriya im. S.S. Korsakova».* 1956; 56 (2): 104–15. (in Russian)
- Fokin Yu.V. Comparative assessment of the effect of psychoactive drugs on hippocampal theta and gamma rhythms. *Biomedicina.* 2019; 15(3): 23–32. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-3-23-32> (in Russian)
- Voronin L.G., Tolmashy E.S., Gusel'nikova K.G., Gusel'nikov V.I. Electrophysiological radiation mechanism of action of chlorpromazine. *Zhurnal «Nevropatologiya i psixiatriya im. S.S. Korsakova».* 1961; (2): 208–17. (in Russian)
- Alexandrovsky V.N., Kuranov V.P. Evoked potentials of the brain in some acute poisonings. In the book: *Features of resuscitation in acute poisoning: materials vseros. science.- prakt. conferences, 4-5 Sept. 1975. Irkutsk [V kn.: Osobennosti reanimacii pri ostr'y'x otravleniyax: materia-ly' Vseros. nauch.-prakt. konferencii, –5 sent. 1975 g. Irkutsk].* 118–24. (in Russian)
- Alexandrovsky V.N. The question of the differential diagnosis of severe poisoning with the use of electroencephalography. *Zhurnal «Nevropatologiya i psixiatriya im. S.S. Korsakova».* 1976; (2): 268–77. (in Russian)
- Magun G. *Waking brain: TRANS [Boдрstvuyushhij mozg: per. s angl.]* Moscow: Izd-vo inostr. lit.; 1960. (in Russian)
- Anokhina I.P. Neurochemical aspects of the pathogenesis of alcoholism and drug addiction. In the book: *Abstracts of the second scientific and practical conference on the clinic, prevention and treatment of alcoholism and drug addiction (13–15 Dec. 1978) [V kn.: Tezisy' dokladov vtoroj nauchno-prakticheskoy konferencii po voprosam kliniki, profilaktiki i lecheniya alkogolizma i narkoma-nij (13–15 dek. 1978 g.)].* Moscow: 1978; 69–73. (in Russian)
- Myslobodsky M.S. *Hypersynchronous rhythms of the cerebral cortex [Gipersinxronny'e ritmy' kory' bol'shix polusharij].* Moscow: Nauka; 1973. (in Russian)
- Tiganov A.S. *Febrile schizophrenia. Clinic, pathogenesis, treatment [Febri'l'naya shizofreniya. Klinika, patogenez, lechenie].* Moscow: Meditsina; 1982. (in Russian)
- Vvedensky N.E., Ukhtomsky A.A. *Doctrine of the coordination activity of the nervous system [Uchenie o koordinat'noj deyateli'nosti nervnoj sistemy].* Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury; 1950. (in Russian)
- Rezyvakov N.P. *On the meaning of the law of optimum and pessimum of irritation and the doctrine of parabiosis in the construction of the theory of medicine [O znachenii zakona optimuma i pessimuma razdrazheniya i ucheniya o parabioze pri postroenii teorii mediciny].* Kazan: Campoligire; 1947. (in Russian)
- Belova M.V., Lisovik Zh.A., Klyuyev A.E., Koldaev A.A., Ostapenko Yu.N. *Chemical and Toxicological analysis of acute chemical poisoning: collection of materials [Ximiko-toksikologicheskij analiz ostr'y'x ximicheskix otravlenij: sb. Materialov].* Moscow: Grafion Print; 2007. (in Russian)
- Afanasiev V.V. *Emergency toxicology: a guide for doctors [Neotlozhnaya toksikologiya: rukovodstvo dlya vrachej].* Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (in Russian)
- Hoffman R., Nelson L., Howland M-E., and others. *Emergency medical care for poisoning: TRANS. from English. [E'kstrennaya medicinskaya pomoshh' pri otravleniyax: per. s angl.]* Moscow: Praktika; 2010. (in Russian)
- Luzhnikov E.A., Goldfarb Y.S., Mussellius S.G. *Detoxification therapy [Detoksikatsionnaya terapiya].* Saint Petersburg: LAN; 2000, 52-5. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Александровский Владимир Наумович (Alexandrovsky Vladimir Naumovich), доктор медицинских наук, академик Российской академии медико-технических наук, врач-токсиколог ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва. E-mail: vna36@mail.ru

Петриков Сергей Сергеевич (Petrikov Sergei Sergeevich), доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации МГМСУ им. А.И. Евдокимова, г. Москва. E-mail: PetrikovSS@sklif.mos.ru

Карева Мария Владимировна (Kareva Mariya Vladimirovna), кандидат медицинских наук, заведующая приемным отделением Центра острых отравлений для психических больных ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва. E-mail: Marlex2014@mail.ru



Синенченко А.Г.¹, Лодягин А.Н.¹, Горбачева Т.В.², Синенченко Г.И.¹, Батоцыренов Б.В.¹

Патоморфологические изменения внутренних органов при острых отравлениях 4-оксибутановой кислотой (по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы)

¹ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе», 192242, Санкт-Петербург, Российская Федерация;²СПбГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», 195067, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

Цель исследования – установить объективные достоверные морфологические признаки смертельных отравлений 4-оксибутановой кислотой (4-ОБК).

Материал и методы. Проведён анализ 49 актов судебно-медицинского исследования трупов, в судебно-медицинском диагнозе которых в разделе основная причина смерти указано «Острое отравление 4-ОБК». Работа выполнена в бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга. В каждом исследуемом случае анализировались результаты морфологического (макро- и микроскопические) и судебно-химического исследования биологических тканей. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в программе Statistic for Windows (версия 10). При статистической обработке использованы числовые характеристики переменных ($M \pm SD$, $Me [Q25; Q75]$), χ^2 – критерий Пирсона, коэффициент корреляции Спирмана.

Результаты и обсуждение. В ходе работы установлена средняя смертельная доза 4-ОБК в артериальной крови, равная $273,6 \pm 125,1$ мг/л. При судебно-химическом исследовании сочетанное употребление 4-ОБК и других наркотических веществ (НВ) и психоактивных веществ (ПАВ) диагностировано в 48,9% случаев. Из причин, приведших к смерти, ненасильственная и некриминальная смерть вследствие отравления 4-ОБК устанавливалась чаще – в 33 (67,3%) случаях, падение потерпевшего с высоты со смертельным исходом – в 11 (22,4%), насильственная смерть в результате тупой и острой травмы реже – в 2 (4,09%) случаях. Из макроскопических признаков острых смертельных отравлений 4-ОБК наблюдалась увеличенная масса внутренних органов (сердца, лёгких, селезёнки, печени) в прямой связи с концентрацией токсиканта в крови. Микроскопические признаки острого смертельного отравления токсикантом включали в себя особенности гемоциркуляции, характерные для внезапной смерти. Сопутствующая патология, диагностирована в 32,6% случаев в виде дистрофических изменений внутренних органов. В свою очередь, гепатит С и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) выявлены у 13 (26,5%) погибших.

Заключение. Таким образом, признаки, характерные для острых смертельных отравлений 4-ОБК, включают в себя, прежде всего, особенности гемоциркуляции, характерные для внезапной смерти. Наиболее тяжело поражается головной мозг, что проявляется деструктивным отёком. Для отравлений характерно также наличие серозного отёка лёгких. Выявлены макроскопические признаки отравлений, включающие в себя увеличение массы сердца, лёгких, селезёнки и печени в прямой связи с концентрацией токсиканта в крови. Следует заметить, что сопутствующая патология в виде дистрофических изменений внутренних органов свидетельствует о длительном характере употребления токсиканта, приводящем к выраженным метаболическим нарушениям.

Ключевые слова: судебно-медицинская экспертиза; острые отравления; 4-оксибутановая кислота; токсикология.

Для цитирования: Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Горбачева Т.В., Синенченко Г.И., Батоцыренов Б.В. Патоморфологические изменения внутренних органов при острых отравлениях 4-оксибутановой кислотой (по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы). *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 28-34.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-28-34>

Для корреспонденции: Синенченко Андрей Георгиевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 19 февраля 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Sinenchenko A.G.¹, Lodyagin A.N.¹, Gorbacheva T.V.², Sinenchenko G.I.¹, Batotsyrenov B.V.¹

Pathomorphological changes in internal organs in acute poisoning with 4-hydroxybutanoic acid (according to the data of the Bureau of forensic medical expertise)

¹Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, Saint Petersburg, Russian Federation

²Saint Petersburg State Budgetary Health Care Bureau of Forensic Medical Expertise, 195067, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the study was to establish objective reliable morphological signs of fatal poisoning with 4-hydroxybutanoic acid (4-HBA).

Material and methods. The 49 acts of forensic medical examination of corpses with «Acute poisoning with 4-hydroxybutanoic acid» as the main cause of death were analyzed. The work was done in the Saint Petersburg Bureau of Forensic Medical Expertise.

The results of morphological (macro - and microscopic) as well as forensic chemical studies of biological tissues were evaluated.

The results were statistically processed using Statistic for Windows software (version 10). The numerical characteristics of the variables ($M \pm SD$, Me [Q25; Q75]), χ^2 – Pearson's criterion, and Spearman's correlation coefficient were applied for statistical processing.

Results. The average lethal dose of 4-HBA in arterial blood was found to be equal to $273,6 \pm 125,1$ mg/l. In a forensic chemical study the combined use of 4-HBA and other narcotic substances (NS) and psychoactive substances (PAS) was diagnosed in 48.9% of cases. Of the causes leading to death, non-violent and «non-criminal» death due to 4-HBA poisoning was established more often - in 67.3% (33) of cases, a fall of the victim from a height with a fatal outcome - in 22.4% (11), less often violent death as a result of blunt and acute trauma - in 4.09% (2) cases.

Among the macroscopic signs of acute lethal poisoning with 4-HBA were an increased mass of internal organs (heart, lungs, spleen, liver) in direct connection with the concentration of the toxicant in the blood. Microscopic signs of acute lethal poisoning by a toxicant included blood circulation features characteristic of sudden death.

Concomitant pathology was diagnosed in 32.6% of cases in the form of degenerative changes in internal organs. In turn, hepatitis C and human immunodeficiency virus (HIV) were detected in 26.5% (13) of the dead.

Conclusions. Thus, the signs characteristic for acute fatal poisoning with 4-HBA include the features of hemocirculation characteristic of sudden death. The brain is most severely affected, which is manifested by destructive edema. Poisoning is also characterized by the presence of serous pulmonary edema. Macroscopic signs of poisoning were revealed, including an increase in the weight of the heart, lungs, spleen and liver in direct connection with the concentration of the toxicant in the blood.

It should be noted that the concomitant pathology in the form of dystrophic changes in the internal organs indicates the long-term nature of the use of the toxicant leading to pronounced metabolic disorders.

Keywords: forensic medical examination; acute poisoning; 4-hydroxybutanoic acid; toxicology.

For citation: Sinenchenko A.G., Lodyagin A.N., Gorbacheva T.V., Sinenchenko G.I., Batotsyrenov B.V. Pathomorphological changes in internal organs in acute poisoning with 4-hydroxybutanoic acid (according to the data of the Bureau of forensic medical expertise). *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 28-34.

DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-28-34> (In Russian)

For correspondence: Andrei G. Sinenchenko, PhD, Head of the Department of Emergency Psychiatry, Narcology and Psychorehabilitation, Saint Petersburg I.I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, 192242, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: andreysin2013@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: February 19, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Известно, что среди случаев смерти отравления психоактивными веществами (ПАВ) и наркотическими веществами (НВ) занимают одно из ведущих мест в мире [1–3]. По данным статистического учета, в 2017 г. в Соединённых Штатах Америки в отделениях неотложной помощи с острыми отравлениями НВ проходили лечение более 900 тыс. человек, а уровень передозировок, связанных с приёмом опиоидов, кокаина и амфетаминов, увеличился на 9,7, 11,0 и 18,3% соответственно [4].

По данным многопрофильного стационара скорой помощи в Санкт-Петербурге, за период 2019 г. установлено преобладание в биологических средах пациентов токсикологического профиля гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) – в 46,6% и синтетических катинонов (α -PVP) – в 20,2%, метадона – в 13,2% [5]. По данным доклада Международного комитета по контролю над наркотиками, за 2014 г. показатель количества случаев летальных исходов от острых отравлений НВ составил 40 случаев на 1 млн человек в возрасте от 15 до 64 лет [6].

В Российской Федерации на сегодняшний день широкое распространение получили «дизайнерские наркотики» [7–10], в группу которых входят химические вещества с наркотическим эффектом медицинского и немедицинского назначения – 1,4-бутандиол, гамма-бутиролактон, ГОМК [11], верификация которых традиционными методами лабораторной диагностики невозможна [12]. ГОМК (4-оксибутановая кислота (4-ОБК)) и её прекурсоры вызывают психическую и физическую зависимость, используются в молодёжной среде как «клубные наркотики» с целью получения эффектов: эйфорического, расслабляющего, повышающего сексуальное возбуждение. Известно, что часто систематическое употребление токсикантов приводит к метаболическим нарушениям, абстинентному синдрому и летальному исходу [13]. По данным Corkery J.M. и соавторов (2015), в 21% случаев ГОМК используется как средство выбора у лиц с суицидальным поведением, а смертельные отравления в первую очередь связаны с сочетанным приёмом с другими ПАВ и этанолом [14].

На сегодняшний день в доступных литературных источниках описаны гистологические изменения при смертельных острых отравлениях синтетическими производными опия, синтетическими каннабиноидами, психостимуляторами, кетаминотом [15, 16]. Начиная с 60-х годов приводятся сведения о содержании ГОМК в тканях, в волосах и биологических жидкостях умерших [17]. В свою очередь, судебно-морфологические изменения при острых отравлениях 4-ОБК изучены недостаточно, что и определяет актуальность проведённого исследования.

Цель исследования – установить объективные достоверные морфологические признаки смертельных отравлений 4-ОБК.

Материал и методы исследования

С целью установления объективных морфологических признаков острых отравлений 4-ОБК был выполнен анализ 49 актов судебно-медицинского исследования трупов, в судебно-медицинском диагнозе которых в разделе основная причина смерти указано «Острое отравление 4-ОБК». Работа выполнена в бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга.

В каждом исследуемом случае анализировались пол, возраст, основная причина смерти, сопутствующая патология, место обнаружения трупа, результаты его морфологического исследования (макро- и микроскопические) и судебно-химического исследования биологических тканей.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе Statistic for Windows (версия 10). При статистической обработке использованы числовые характеристики переменных ($M \pm SD$, Me [Q25; Q75]) с оценкой их точности и надёжности, значимости различий частот наблюдений в независимых выборках по χ^2 – критерию Пирсона. Связь между признаками устанавливалась с помощью коэффициента корреляции Спирмана.

Результаты и обсуждение

По результатам исследования было установлено, что смертельные отравления 4-ОБК чаще обнаруживались у лиц мужского пола в возрасте от 19 до 46 лет – 39 (79,6%) случаев, $p < 0,05$). Средний возраст составил $31,7 \pm 1,1$ лет (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика острых смертельных отравлений 4-ОБК

Показатель	Выраженность показателей	
	абс.	%
Пол:		
мужчины	39	79,6*
женщины	10	20,4
Всего	49	100
Причина смерти:		
ненасильственная и «некриминальная» смерть	33	67,3*
падение с высоты со смертельным исходом	12	24,4
насильственная смерть в результате тупой или острой травмы	4	8,3
Всего	49	100
Возраст (M ± SD, Me [Q25; Q75], min / max), лет	30 [26; 36], 19 / 46	
Концентрация 4-ОБК в крови (Me [Q25; Q75], min / max, мг/л:		
у мужчин	117,4 [86,4; 261,7]; 54,7 / 3361,1	
у женщин	215,7 [195,1; 543,8]; 95,2 / 543,8	
Рост (Me [Q25; Q75]; min / max), см	178 [170; 183,5]; 160 / 190	

Примечание. * – достоверные отличия $p < 0,05$.

Как видно из табл. 1, по данным судебно-химического исследования, концентрация 4-ОБК в артериальной крови отравленных находилась в пределах 54,7–3361,1 мг/л. Средняя смертельная доза 4-ОБК в артериальной крови для обоих полов составила $273,6 \pm 125,1$ мг/л, что согласуется с данными Jones A.W. и соавт. (2018) [18].

Необходимо отметить, что у умерших женского пола концентрация токсиканта в крови была на 16% выше, и в 75% случаев составляла 543,8 мг/л, в то время как у мужчин – 261,7 мг/л ($\chi^2 = 7,2$; $p = 0,008$), что можно объяснить низким уровнем ферментов дегидрогеназы и сукцинат семиальдегиддегидрогеназы в женском организме, участвующих в метаболизме ГОМК [19].

Установлено, что наибольшая концентрация изучаемого токсиканта в крови обнаруживалась в период вскрытия трупов с 1-х по 2-е сутки после их обнаружения – 148,3 [95,2; 309,6] и 128,6 [90,4; 280,1] мг/л, в период 3-х и 4-х суток концентрация имела наименьшие значения – 98,8 [80,2; 177,7] и 71,4 [60,2; 140,7] мг/л. Диагностирована обратная связь между концентрацией вещества в крови и временем вскрытия трупов ($R = -0,24$; $p = 0,02$). При концентрации 4-ОБК в крови свыше 300 мг/л, изучаемая кислота определялась как в крови, так и в

моче погибших – в 14 (28,5%) случаях, в печени и почках – в 5 (10,2%) случаях. Данные могут свидетельствовать о времени жизни пострадавшего после отравления ГОМК [20].

В обследуемой группе преобладали лица высокого роста – 44 (90%; $p < 0,05$), 178 [170; 183,5] см, удовлетворительного питания – 43 (87,7%; $\chi^2 = 52,8$; $p < 0,001$).

Отравленные обнаруживались чаще в закрытом помещении – 28 (57,1%; $p < 0,05$), на улице и территориях парковой зоны – 15 (30,6%), в месте ДТП – 5 (10,2%) случаев.

Из причин, приведших к смерти, ненасильственная и «некриминальная» смерть вследствие отравления 4-ОБК диагностировалась чаще – в 33 (67,3%) случаях, падение потерпевшего с высоты со смертельным исходом – в 11 (22,4%), реже насильственная смерть в результате тупой и острой травмы – в 2 (4,09%) случаях. Данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующих о том, что от 6 до 17% преступлений совершаются лицами, находящимися в состоянии наркотической интоксикации [21].

В биологических средах отравленных определялись и другие ПАВ, а также лекарственные средства, чаще кофеин – в 30 (61,2%) случаях, никотин – в 15 (30,6%), этанол – в 10 (20,4%), фенобарбитал, метилфенобарбитал – в 8 (16,3%), мета-

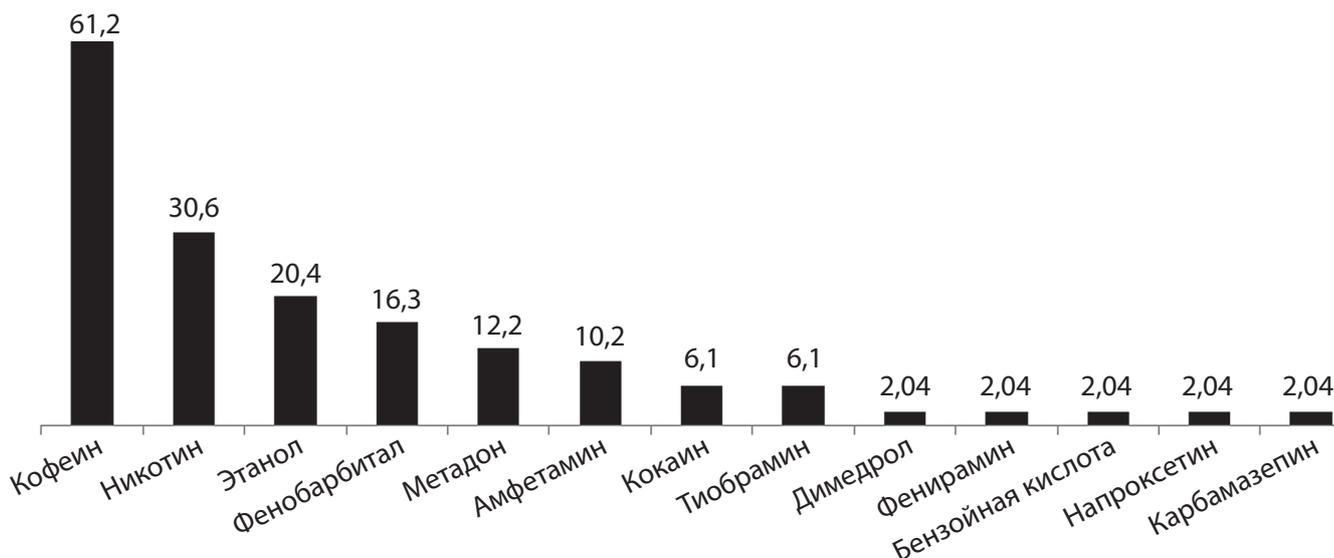


Рис. Встречаемость ПАВ и лекарственных веществ у отравленных 4-ОБК со смертельным исходом, по данным судебно-химического исследования (в %).

дон – в 6 (12,2%), реже амфетамины – в 5 (10,2%), кокаин – в 3 (6,1%) и метилксантиновый психостимулятор (теобрамин) – в 3 (6,1%) случаях (см. рисунок). Данные подтверждают ранее полученные сведения о частом использовании с целью наркотической интоксикации изучаемого токсиканта и других ПАВ и НВ [22].

Необходимо отметить, что из всей изучаемой совокупности количество смертей при сочетанном отравлении 4-ОБК, НВ и этанолом отмечалось в 24 (48,9%) случаях. При этом чаще наблюдались смертельные случаи в результате сочетанного употребления токсиканта с этанолом – 10 (41,6%), опиоидными наркотиками – 6 (25%), реже с амфетамином – 52 (0,8%) и кокаином – 3 (12,5%) случая. Максимально высокая концентрация 4-ОБК в крови встречалась в случаях сочетанного отравления с амфетамином – 343,4 [18,97; 728,7] и метадоном – 70,6 [18,97; 110,5] мг/л, низкая – при сочетанном употреблении с этанолом – 50,3 [26,4; 100,1] мг/л. Средняя концентрация этанола в крови составила – 1,35 [0,73; 2,35], в моче – 0 [0; 2,8] ‰. Установлена зависимость между концентрацией 4-ОБК и этанолом в крови ($R = -0,20$; $p = 0,01$), которая доказывает, что при таком сочетании происходит усиление депримирующего действия изучаемого токсиканта на центральную нервную систему [23].

Сопутствующие заболевания диагностированы в 16 (32,6%) случаях. Из сопутствующей патологии чаще выявлялись:

жировая дистрофия печени – в 26 (53,4%) случаях; токсическая миокардиодистрофия – в 23 (47,5%); хронический гепатит С – в 10 (20,4%); ВИЧ – в 3 (6,1%); цирроз печени – в 3 (6,1%); хроническая наркотическая интоксикация – в 2 (4,01%) случаях. Эти данные свидетельствуют о систематическом, более длительном употреблении токсиканта. Встречаемость ВИЧ-инфекции и гепатита С в 13 (26,5%) случаях доказывает использование токсиканта в том числе для повышения сексуальной активности, которая часто приводит к беспорядочным половым связям и передаче венерических заболеваний [24–26].

Для оценки влияния 4-ОБК на состояние внутренних органов было проанализировано наличие у пострадавших морфологических изменений печени, сердца, почек, селезёнки и головного мозга.

Среди макроскопических признаков смертельных отравлений 4-ОБК наблюдались: увеличение массы сердца до 400 [330; 450] г (на 25% больше нормы); массы лёгких – до 1331 [1095; 1672] г (выше нормальных значений на 26,7%), массы печени – до 1846 [1550; 2200] г и массы селезёнки – до 255 [150; 280] г, превышающих нормальные показатели на 15,4 и 41,6% соответственно. При этом обнаружена прямая связь с концентрацией токсиканта в артериальной крови: R сердца = 0,27; $p = 0,05$; R лёгких = 0,21; $p = 0,02$; R печени = 0,30; $p = 0,02$; R селезёнки = 0,27; $p = 0,02$. Увеличение размеров селезёнки,

Таблица 2

Макроскопические признаки острых смертельных отравлений 4-ОБК, по данным судебно-гистологического исследования

Признак	Нормальные значения [27]	Выраженность показателей
Масса сердца, <i>Me</i> [Q25; Q75], г	250–270	400 [330; 450]
Масса лёгких, <i>Me</i> [Q25; Q75], г	685–1050	1331 [1095; 1672]
Масса печени, <i>Me</i> [Q25; Q75], г	1600	1846 [1550; 2200]
Масса почек, <i>Me</i> [Q25; Q75], г	293–320	325 [300; 340]
Масса селезёнки, <i>Me</i> [Q25; Q75], г	150–180	255 [150; 280]
Сумма размеров поджелудочной железы, <i>Me</i> [Q25; Q75], мм	до 28,5	22 [21,1; 22,8]
Сумма размеров селезёнки, <i>Me</i> [Q25; Q75], мм	до 25	23 [21,7; 27,2]

поджелудочной железы и массы почек не наблюдалось (табл. 2).

Характерные микроскопические признаки смертельных отравлений 4-ОБК представлены в табл. 3. Среди них преобладали: неравномерное кровенаполнение сосудов сердца и внутренних органов – 67,3%, жидкое состояние крови – 69,7%, полнокровие сосудов головного мозга, лёгких, печени, поджелудочной железы, почек – 62,6%, полнокровие и отёк головного мозга – 97,9%, острая эмфизема и отёк лёгких – 61,2% случаев. Данные признаки свидетельствовали о наступлении внезапной смерти в токсикогенную фазу

отравления. Из других гистологических изменений выделялись: очаговая паренхиматозная смешанная дистрофия печени – 53,4% случаев; белковая дистрофия и очаговая фрагментация миокарда, гипотрофия и атрофия отдельных групп мышечных волокон – 47,5%; аутолитические изменения канальцевого эпителия в срезе почки – 26,5%; очаговый липоматоз стромы миокарда – 16,3%; белковая дистрофия и полнокровие сосудов почек – 12,2%; очаговый липоматоз и аутолитические изменения поджелудочной железы – 7,6%; очаговое полнокровие красной пульпы селезёнки – 6,1% случаев.

Таблица 3

Микроскопические признаки острых смертельных отравлений 4-ОБК, по данным судебно-гистологического исследования

Гистологический признак	Частота встречаемости	
	абс.	%
Полнокровие и отёк головного мозга	48	97,9
Жидкое состояние крови	34	69,7
Неравномерное кровенаполнение сосудов сердца и внутренних органов	33	67,3
Полнокровие сосудов головного мозга, лёгких, печени, поджелудочной железы, почек	31	62,6
Острая эмфизема и отёк лёгких	30	61,2
Очаговая паренхиматозная смешанная дистрофия печени	26	53,4
Белковая дистрофия и очаговая фрагментация миокарда, гипотрофия и атрофия отдельных групп мышечных волокон	23	47,5
Мелкоочаговый кардиосклероз	18	26,5
Спазм интрамуральных артерий миокарда	14	28,5
Аутолитические изменения канальцевого эпителия в срезе почки	13	26,5
Склероз отдельных мелких интрамуральных ветвей венечных артерий	11	24,4
Хронический гепатит	10	20,4
Очаговый липоматоз стромы миокарда	8	16,3
Белковая дистрофия и полнокровие сосудов почек	6	12,2
Очаговый липоматоз и аутолитические изменения поджелудочной железы	4	7,6
Очаговое полнокровие красной пульпы селезёнки	3	6,1
Признаки хронической наркотической интоксикации в коре головного мозга	3	6,1

Заключение

Таким образом, настоящее исследование доказало, что проблема острых отравлений современными веществами с наркотическим эффектом требует дальнейшего изучения и представляет исключительную практическую значимость. Обнаруженные патоморфологические изменения внутренних органов значительно расширяют воз-

можности методов экспресс-диагностики острых отравлений 4-ОБК в судебно-медицинской и токсикологической практиках. На сегодняшний день необходимым является разработка унифицированного подхода к постановке диагноза «Острое отравление 4-ОБК» с учётом обнаруженных в работе микро- и макроскопических морфологических изменений внутренних органов под влиянием смертельных доз токсиканта.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 4, 10, 11, 13–26 см. в References)

- Лоскутов Д.В., Хамитова Р.Я. Динамика острых отравлений в Республике Марий Эл. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; 8: 40-4.
- Андреев А.И., Малкова Т.Л., Апушкин Д.Ю., Булатов И.П., Мащенко П.С. Комплексное исследование новых психоактивных веществ. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016; 59(2): 55-8.
- Синенченко А.Г., Лодягин А.Н., Батоцыренов Б.В., Шилов В.В., Шикалова И.В. и соавт. Анализ структуры острых отравлений современными психоактивными веществами. *Гигиена и санитария*. 2020; 99(6): 569-74.
- Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2014 г. ООН. Нью-Йорк. 2015 г; 96-108. https://www.narkotiki.ru/5_76731.htm
- Мелентьев А.Б., Катаев С.С. Метаболизм дизайнерских наркотиков. Производные фентанила. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015; 5: 39-46.
- Мрыхин В.В., Анцыборов А.В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «спайсов» и «солей» (обзор). *Интерактивная наука*. 2017; 11: 36-9.
- Ураков А.Л. Синтетические и естественные каннабиноиды, трава дикорастущей конопля (марихуана, каннабис), гашиш, спайс, «арома микс», манга: фармакологические эффекты при курении и приеме внутрь. *Успехи современного естествознания*. 2014; 2: 21-6.
- Балабанова О.Л., Шилов В.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И. Структура и лабораторная диагностика немедицинского потребления современных синтетических наркотических средств. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2019; 8(3): 315-9.
- Гайворонский И.В. *Анатомия и физиология человека*. СПб.: 2019, 672 с.

REFERENCES

- Begemann K., Glaser N., Desel H. Vergiftungen durch chemische Stoffe und Produkte [Poisoning by chemical substances and products]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2019; 62(11): 1346-53.
- Loskutov D.V., Khamitova R.Ya. Dynamics of acute poisoning in Mari El Republic. *Mezhdunarodny zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy*. 2018; 8: 40-4. (in Russian)
- Andreev A.I., Malkova T.L., Apushkin D.Yu., Bulatov I.P., Mashchenko P.S. Comprehensive study of new psychoactive substances. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2016; 59(2): 55-8. (in Russian)
- Liu S., Scholl L., Hoots B., Seth P. Nonfatal Drug and Polydrug Overdoses Treated in Emergency Departments - 29 States, 2018-2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(34): 1149-55.
- Sinenchenko A.G., Lodyagin A.N., Batotsyrenov B.V., Shilov V.V., Shikalova I.V. et al. Analysis of the structure of acute poisoning with modern psychoactive substances. *Gigiena i sanitariya*. 2020; 99(6): 569-74. (in Russian)
- Report of the International Narcotics Control Board for 2014 UN. New York. 2015; 96-108. Available at: https://www.narkotiki.ru/5_76731.htm (in Russian)
- Melent'ev A.B., Kataev S.S. Designer drug metabolism. Fentanyl derivatives. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2015; 5: 39-46 (in Russian).
- Mrykhin V.V., Antsyborov A.V. Designer drugs: a short history, an attempt at systematization using the example of «spice» and «salt» (review). *Interaktivnaya nauka*. 2017; 11: 36-9 (in Russian).
- Uraikov A.L. Synthetic and natural cannabinoids, wild hemp herb (marijuana, cannabis), hashish, spice, aroma mix, managa: pharmacological effects when smoked and ingested. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; 2: 21-6. (in Russian)
- Boland D.M., Reidy L.J., Seither J.M., Radtke J.M., Lew E.O. Forty-three Fatalities Involving the Synthetic Cannabinoid, 5-Fluoro-ADB: Forensic Pathology and Toxicology Implications. *J Forensic Sci*. 2020; 65(1): 170-82.
- Schep L.J., Knudsen K., Slaughter R.J., Vale J.A., Mégarbane B. The clinical toxicology of γ -hydroxybutyrate, γ -butyrolactone and 1,4-butanediol. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012; 50(6): 458-70.
- Balabanova O.L., Shilov V.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I. Structure and laboratory diagnostics of non-medical consumption of modern synthetic drugs. *Zhurnalim N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch»*. 2019; 8(3): 315-9. (in Russian)
- Brennan R., Van Hout M.C. Gamma-hydroxybutyrate (GHB): a scoping review of pharmacology, toxicology, motives for use, and user groups. *J Psychoactive Drugs*. 2014; 46(3): 243-51.
- Corkery J.M., Loi B., Claridge H., Goodair C., Corazza O. et al. Gamma hydroxybutyrate (GHB), gamma butyrolactone (GBL) and 1,4-butanediol (1,4-BD; BDO): A literature review with a focus on UK fatalities related to non-medical use. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015; 53: 52-78.
- Milroy C.M., Kepron C., Parai J.L. Histologic Changes In Recreational Drug Misuse. *Acad Forensic Pathol*. 2018; 8(3): 653-91.
- Boland D.M., Reidy L.J., Seither J.M., Radtke J.M., Lew E.O. Forty-three Fatalities Involving the Synthetic Cannabinoid, 5-Fluoro-ADB: Forensic Pathology and Toxicology Implications. *J Forensic Sci*. 2020; 65(1): 170-82.
- Andresen-Streichert H., Jensen P., Kietzerow J., Schrot M., Wilke N. et al. Endogenous gamma-hydroxybutyric acid (GHB) concentrations in post-mortem specimens and further recommendation for interpretative cut-offs. *Int J Legal Med*. 2015; 129(1): 57-68.
- Jones A.W., Holmgren A., Kugelberg F.C., Busardo F.P. Relationship Between Post-mortem Urine and Blood Concentrations of GHB Furnishes Useful Information to Help Interpret Drug Intoxication Deaths. *J Anal Toxicol*. 2018; 42(9): 587-591.
- Milic J., Glisic M., Voortman T., Borba L. P., Aslanaj E. et al. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018; 111: 100-9.
- Thomsen R., Rasmussen B.S., Johansen S.S., Linnet K. Postmortem concentrations of gamma-hydroxybutyrate (GHB) in peripheral blood and brain tissue - Differentiating between postmortem formation and antemortem intake. *Forensic Sci Int*. 2017; 272: 154-8.
- Malik N.S., Munoz B., de Courcey C., Imran R., Lee K.C. et al. Violence-related knife injuries in a UK city; epidemiology and impact on secondary care resources. *E Clinical Medicine*. 2020; 20: 100296.
- Miró Ó., Galicia M., Dargan P., Dines A.M., Giraudon I. et al. Intoxication by gamma hydroxybutyrate and related analogues: Clinical characteristics and comparison between pure intoxication and that combined with other substances of abuse. *Toxicol Lett*. 2017; 277: 84-91.
- Galicia M., Dargan P.I., Dines A. M., Yates C., Heyerdahl F. et al. Clinical relevance of ethanol coingestion in patients with GHB/GBL intoxication. *Toxicol Lett*. 2019; 314: 37-42.
- Su S., Zhang L., Cheng F., Li S., Jing J. et al. Association between recreational drug use and sexual practices among people who inject drugs in Southwest China: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018; 8(6): e019730.
- Sewell J., Cambiano V., Miltz A., Speakman A., Lampe F.C. et al. Changes in recreational drug use, drug use associated with chemsex, and HIV-related behaviours, among HIV-negative men who have sex with men in London and Brighton, 2013-2016. *Sex Transm Infect*. 2018; 94(7): 494-501.
- Bosch O.G., Havranek M.M., Baumberger A., Preller K.H., von Rotz R. et al. Neural underpinnings of prosexual effects induced by gamma-hydroxybutyrate in healthy male humans. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(4): 372-382.
- Gajvoronsky I.V. *Human anatomy and physiology [Anatomiya i fiziologiya cheloveka]*. SPb: 2019, 672. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Синенченко Андрей Георгиевич (Sinenchenko Andrej Georgievich), кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург. E-mail: andreyin2013@yandex.ru

Лодягин Алексей Николаевич (Lodyagin Aleksey Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург.

Горбачева Татьяна Васильевна (Gorbacheva Tatiana Vasil'evna), заведующая судебно-химическим отделом Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы», 195067, г. Санкт-Петербург.

Синенченко Георгий Иванович (Sinenchenko Georgy Ivanovich), Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела неотложной хирургии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург.

Батоцыренов Баир Васильевич (Batotsyrenov Bair Vasil'evich), доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии ГБУ СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, г. Санкт-Петербург.

Костенко И.А.¹, Александров М.В.^{1,2}, Чёрный В.С.³

Механизмы формирования паттернов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191014, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, 194044, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования – уточнение механизмов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов на модели ингаляционного наркоза севофлюраном.

Материал и методы. Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 19 больных (мужчины/женщины 12/7, возраст 19–55 лет, индекс массы тела < 35 кг/м²) с внутримозговыми новообразованиями. Оперативные вмешательства проводились под общей ингаляционной анестезией севофлюраном в дозах от 0,8 до 1,3 МАК (минимальная альвеолярная концентрация). Выполнение высокотехнологичной нейрохирургической операции включало нейрофизиологический полимодальный мониторинг, в который входили регистрация ЭЭГ и ЭКоГ.

Результаты. Исходя из результатов пробит-анализа, при индексе подавления биоэлектрической активности коры $32 \pm 8\%$ в половине случаев на ЭЭГ формируется паттерна по типу «вспышка-ослабление». Условием для регистрации у 50% больных на ЭЭГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» является индекс подавления на ЭКоГ $58 \pm 7\%$. Пространственно-временная эволюция паттернов подавления, регистрируемых на коре, обуславливает сохранность непрерывной активности на ЭЭГ.

Заключение. Полученные результаты позволяют расширить диагностическую значимость ЭЭГ при острых тяжёлых отравлениях веществами депримирующего действия. В условиях относительной однородности клинической картины коматозных форм тяжёлых отравлений регистрация периодических паттернов даже низкого индекса свидетельствует о более тяжёлой степени церебральной недостаточности.

Ключевые слова: острое отравление; биоэлектрическая активность головного мозга; электроэнцефалография; электрокортикография; общая анестезия; севофлюра.

Для цитирования: Костенко И.А., Александров М.В., Чёрный В.С. Механизмы формирования паттернов подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов. *Вестник токсикологии.* 2020; 29(3): 35-43. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-35-43>

Для корреспонденции: Костенко Ирина Александровна, заведующая кабинетом нейрокognитивных исследований РНИИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) МЗ РФ, 191014, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 23 ноября 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Kostenko I.A.¹, Aleksandrov M.V.^{1,2}, Chernyi V.S.³

Mechanisms of formation of brain bioelectrical activity suppression patterns under adverse effects caused by neurotoxicants

¹Polenov Neurosurgical Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, 191014, Russian Federation²Institute of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, Saint-Petersburg, 192019, Russian Federation³Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Ministry of Emergency Situations of the Russian Federation, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

The aim of the study was to investigate the mechanisms of suppression of cerebral bioelectrical activity under adverse effects caused by neurotoxicants using inhalation anesthesia with sevoflurane. The research included 19 cases (male/female 12/7, aged 19–55, BMIs under 35) with intracerebral tumors. Patients were under medical observation and neurosurgical treatment. Invasive procedures were carried out under sevoflurane-based general anesthesia with a dose of anesthetic varying from 0,8 to 1,3 MAC (minimum alveolar concentration). Technologically advanced neurosurgical procedures involved neurophysiological polymodal monitoring, which included EEG and ECoG testing. Probit analysis results showed that, with cerebral cortex bioelectrical activity suppression index equal to $32 \pm 8\%$, nearly half the cases displayed a formation of an «outburst-suppression» type of pattern on the scalp EEG. The condition for half the cases displaying a formation of this type of periodic pattern is the suppression index equaling $58 \pm 7\%$ on ECoG. Space-and-time evolution of suppression patterns, formed on the cerebral cortex, is the main reason for persistence of uninterrupted activity on EEG. The obtained results allow to further define principles of neurodynamics, which apply to acute intoxication with neurotoxicants. With regard to relative similarity of intoxication-induced coma cases, registration of periodic EEG patterns even with a low suppression index indicates a more severe form of cerebral insufficiency.

Keywords: acute intoxication; cerebral bioelectrical activity; electroencephalography; electrocorticography; general anesthesia; sevoflurane

For citation: Kostenko I.A., Aleksandrov M.V., Chernyi V.S. Mechanisms of formation of brain bioelectrical activity suppression patterns under adverse effects caused by neurotoxicants. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 35-43. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-35-43> (In Russian)

For correspondence: Irina A. Kostenko, Head of the Office of Non-Cognitive Research, Polenov Russian Research Neurosurgical Institute (branch of the Almazov National Research Medical Center) of the Ministry of Health of the Russian Federation, 191014, Saint Petersburg, Russian Federation. E-mail: 9111208487@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: November 23, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Тяжёлое отравление нейротоксикантами депримирующего действия сопровождается нарушениями механизмов генерации суммарной биоэлектрической активности (БЭА) головного мозга [1, 2]. В токсико-генную фазу острого отравления регистрируемые на ЭЭГ состояния во многом зависят от тяжести острой церебральной недостаточности (ОЦН). Отравления средней и тяжёлой степени характеризуются, как правило, дозозависимым замедлением активности. При действии сверхвысоких доз может происходить полная дезинтеграция

механизмов генерации биоэлектрической активности. На ЭЭГ такие нарушения проявляются периодическими паттернами по типу «вспышка-подавление», «вспышка-ослабление». При драматическом течении ОЦН может наблюдаться «изоэлектрическое молчание» головного мозга [3, 4].

Клиническая картина коматозных форм тяжёлого острого отравления характеризуется скудностью симптоматики. В этих условиях результаты нейрофизиологических исследований имеют определённое диагностическое и прогностическое значение. Интерес к нейрофизиологическим исследованиям у больных в критическом

состоянии сохраняется неизменно высоким [5–7]. Тем не менее, следует признать, что целостного представления о дезинтеграции механизмов генерации биоэлектрической активности при тяжёлых и сверхтяжёлых отравлениях пока не сформировано. Безусловно, одной из основных причин является методическая: нарушения нейрофизиологических механизмов формируется еще до поступления больного в токсикологический стационар и, следовательно, получаемые при клинико-инструментальных исследованиях результаты во многом фрагментарны и не отражают целостной картины [1].

Моделью для изучения процессов повреждения механизмов генерации биоэлектрической активности при остром отравлении веществами депримирующего действия может выступать континуум изменений ЭЭГ, регистрируемый при хирургическом наркозе [8–10]. Ингаляционный анестетик севофлуран по ведущему механизму действия является неэлектролитом, чем обусловлено его депримирующее действие [11]. В эффективных дозах севофлуран вызывает стадийное угнетение и подавление суммарной активности головного мозга.

Формирование ЭЭГ, в основном, определяется состоянием БЭА активности коры головного мозга. В предыдущих исследованиях [2, 12] было показано, что подавление суммарной активности на скальповой ЭЭГ не регистрируется одновременно с формированием на ЭКоГ периодических паттернов. Дозы ингаляционных и внутривенных общих анестетиков, при которых на ЭЭГ регистрируются периодические паттерны по типу «вспышка-подавление», значительно превосходят дозы, вызывающие подавление активности на коре головного мозга человека. Представляется актуальным выполнение исследования, предметом которого является рассмотрение процесса подавления биоэлектрической активности коры и отражение этих изменений на ЭЭГ. Полученные результаты позволят уточнить закономерности нейродинамики при тяжёлых отравлениях нейротоксикантами депримирующего действия.

Цель исследования — на модели ингаляционного наркоза севофлураном уточнить механизмы подавления биоэлектрической активности головного мозга при депримирующем действии нейротоксикантов.

Материал и методы исследования

Работа выполнена в ходе обследования и нейрохирургического лечения 19 больных (мужчины/женщины 12/7, возраст 19–55 лет, индекс массы тела $< 35 \text{ кг/м}^2$) с внутримозговыми новообразованиями (супратенториальные опухоли, метастазы, кавернозные мальформации). Все больные проходили лечение в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) в 2017–2019 гг. Нейрохирургическое оперативное лечение включало костно-пластическую трепанацию черепа, резекцию образования различной степени радикальности. Оперативные вмешательства проводились под общей ингаляционной анестезией севофлураном в дозах от 0,8 до 1,3 МАК (минимальная альвеолярная концентрация).

Выполнение высокотехнологичной нейрохирургической операции включало нейрофизиологический полимодальный мониторинг. Перечень методик мониторинга формировался исходя из задач конкретной нейрохирургической операции, но обязательными методиками были регистрация ЭЭГ и ЭКоГ. Регистрация ЭЭГ и ЭКоГ выполнялась для верификации эпилептического очага при ассоциированной с внутримозговым образованием структурной эпилепсией. При локализации новообразования в проекции прецентральной извилины БЭА головного мозга регистрировалась для косвенной оценки возбудимости коры при выполнении интраоперационного картирования функциональных зон [3].

В некоторых случаях доза анестетика менялась сообразно задачам этапа операции. Такие случаи включались в модель как самостоятельные наблюдения, выполненные при разных дозах. Основным критерием включения наблюдения в исследование была регистрация на ЭКоГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» — чередование периодов активности с эпизодами глубокой депрессии сигнала (амплитуда менее 20 мкВ) длительностью более 0,5 с [2, 3]. В исследование не включали наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировались паттерны по типу «периодические разряды» и «разряд-постразрядная депрессия». Данные паттерны не могут быть инвариантно дифференцированы при визуально-логическом анализе как отражение дозозависимого угнетения механизмов

Зависимость формирования периодических паттернов на ЭЭГ от глубины подавления биоэлектрической активности коры

Периодический паттерн		Медианный индекс подавления ЭКоГ, %	Коэффициент корреляции	
			индексы подавления ЭКоГ и ЭЭГ	доза севофлюрана – индекс подавления
ЭЭГ	«Вспышка-ослабление»	32 ± 8	0,83	0,58
	«Вспышка-подавление»	58 ± 7	0,67	0,44
ЭКоГ	«Вспышка-подавление»	–	–	0,63

биоэлектrogenеза, поскольку имеют явные эпилептиформные стигматы. Исходя из критериев включения, в исследование вошли 32 наблюдения общей анестезии севофлураном.

Биоэлектрическая активность головного мозга регистрировалась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» (ООО «Мицар», Россия). Полоса пропускания от 1,6 до 45 Гц. ЭКоГ регистрировалась биполярно электродными сетками 2×4 (AdTech, США) над доступными из операционного доступа областями коры мозга, которые располагались вне корковой проекции новообразования. ЭЭГ регистрировали игольчатыми электродами в отведениях F3, F4, C3, C4, O1, O2 по Международной системе «10–20». Паттерн оценивался в биполярных продольных и в монополярных отведениях относительно объединённого референта АА. Регистрация ЭЭГ и ЭКоГ для последующего сравнительного анализа проводилась до выполнения резекции новообразования.

Паттерны ЭЭГ классифицировали как периодические по следующим критериям:

1) паттерн типа «вспышка-ослабление» – спонтанное чередование эпох непрерывной активности, отличающихся по амплитуде более, чем в два раза;

2) паттерн типа «вспышка-подавление» – чередование периодов активности с периодами глубокой депрессии сигнала (амплитудой менее 10 мкВ) длительностью более 0,5 с. [3, 7].

Для паттернов ЭКоГ и ЭЭГ оценивали индекс подавления (индекс периодической активности) как относительную (в %) длительность периодов подавления сигнала за эпоху анализа 2 мин с шагом шкалы 10%. Для интерпретации результатов использовали общепринятую в клинической ней-

рофизиологии полуколичественную шкалу оценки индекса подавления:

- 1) менее 10% – единичные эпизоды;
- 2) 10–40% – частые эпизоды;
- 3) 40–60% – очень частые эпизоды;
- 4) более 70% – постоянная периодическая активность.

Расчёт вероятности формирования периодических паттернов на скальповой ЭЭГ при различном индексе подавления на ЭКоГ был выполнен методом пробит-анализа по Финни. Для оценки уровня сопряжения исследуемых параметров использован метод корреляционного анализа по Пирсону. Данные представлены в формате $X_{cp} \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для статистической обработки была использована компьютерная программа Statistica 64.

Выполнение исследования было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова.

Результаты и обсуждение

Исходя из задач исследования, в анализ были включены только те наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировался периодический паттерн по типу «вспышка-подавление». В выбранном диапазоне доз севофлюрана (0,8–1,3 МАК) индекс подавления БЭА коры варьировал в диапазоне от 5 до 90 %. Для периодических паттернов, регистрируемых на ЭКоГ при общей анестезии, характерны две особенности. Во-первых, длительность эпох подавления нарастает при увеличении дозы общего анестетика. В обследованной когорте коэффициент корреляции между параметрами «доза севофлюрана» и «индекс подавления на ЭКоГ» составил 0,63 (см. таблицу). Во-вторых, при индексе подавления не выше 60–70% для



Рис. 1. Пространственно-временная эволюция периодических паттернов на ЭКоГ при хирургическом наркозе: одновременная регистрация паттернов «вспышка-подавление» и непрерывной активности над лобной (каналы 1–8) и височной корой (каналы 9–15). Костно-пластическая трепанация черепа, общая анестезия севофлураном 1,0 МАК.

ЭКоГ характерна пространственно-временная эволюция периодической активности: при одновременной регистрации ЭКоГ над разными отделами коры, доступными из трепанационного дефекта, выявляется мозаичность распределения паттернов «вспышка-подавления» (рис. 1). С увеличением дозы общего анестетика и, соответственно, увеличения длительности эпох подавления до 80–90 % от общего времени регистрации происходит утрата мозаичности ЭКоГ. Тотальное подавление активности на ЭКоГ при выбранном диапазоне доз не регистрировалось, поскольку в современной нейроанестезиологии столь высокие дозы общих анестетиков применяются крайне редко.

Дозы общего анестетика, приводящие к формированию периодической активности на ЭЭГ, значительно превосходят дозы, вызывающие генерацию паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ [2, 12]. Различия в дозах общих анестетиков, вызывающих подавление активности на ЭЭГ и на ЭКоГ, обусловлено стадийностью изменений БЭА. При одновременной регистрации ЭКоГ и ЭЭГ при относительно невысоком индексе подавления на ЭКоГ (5–20%) наблюдался феномен диссоциации паттернов: на коре регистрируется паттерн «вспышка-подавление», а на скальпе – непрерывная активность (рис. 2). При достижении определённого индекса подавления активности на коре паттерн ЭЭГ утрачивал непрерывность. Первоначально на ЭЭГ формировался паттерн по типу «вспышка-ослабление», а в последующем – паттерн «вспышка-подавление». Лишь в единичных наблюде-

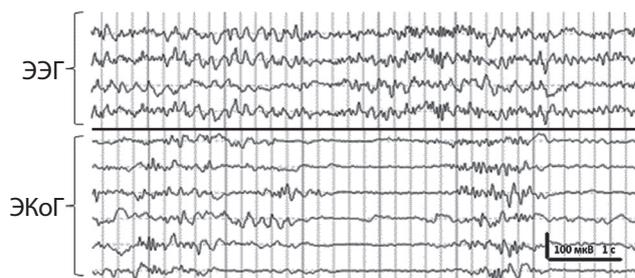


Рис. 2. Изменения биоэлектрической активности головного мозга при общей анестезии севофлураном: одновременная регистрация непрерывного паттерна на ЭЭГ (каналы 1–4) и паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ (каналы 5–10). Костно-пластическая трепанация, общая анестезия севофлураном 0,9 МАК.

ниях при достижении индекса подавления на коре 10–20% наблюдалось формирование периодических паттернов ЭЭГ по типу «вспышка-ослабление». Паттерны по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ начинали наблюдаться на фоне частых эпизодов подавления на коре с индексом не менее 40–50%. Для ЭЭГ было характерно формирование диффузной периодической активности по всей конвексимальной поверхности в отличие от «мозаичного» паттерна на ЭКоГ.

Для количественной оценки зависимости формирования периодических паттернов на ЭЭГ от глубины подавления активности коры был выполнен пробит-анализ (см. таблицу). Оцениваемым эффектом выбрана доля наблюдений (частота), при которых регистрировался паттерн подавления на ЭЭГ, от общего количества наблюдений при определённом интервале индекса подавления активности на ЭКоГ. Наблюдения были сгруппированы по признаку «величина индекса подавления на ЭКоГ» с шагом 10%.

Исходя из результатов пробит-анализа, при индексе подавления БЭА коры в пределах $32 \pm 8\%$ в половине случаев на скальповой ЭЭГ формируется паттерн по типу «вспышка-ослабление». Условием для регистрации у 50% больных на ЭЭГ периодического паттерна по типу «вспышка-подавление» является практически непрерывный паттерн подавления на ЭКоГ: индекс подавления составил $58 \pm 7\%$. Индекс подавления БЭА на коре, при котором в 50% случаев на скальповой ЭЭГ регистрируется периодический паттерн, можно условно

обозначить как медианный индекс подавления на ЭКоГ. Экстраполяция полученных данных позволяет оценить начальный («пороговый») индекс подавления на ЭКоГ, при котором регистрация подавления на скальповой ЭЭГ не является случайным событием. «Пороговый» индекс подавления на ЭКоГ для регистрации на ЭЭГ паттерна «вспышка-ослабление» определяется на уровне 20%, а для паттерна «вспышка-подавление» – 45%. При достижении индекса подавления на ЭКоГ порядка 80% практически во всех случаях на ЭЭГ должен формироваться паттерн «вспышка-ослабление». Для регистрации на ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-подавление» необходимым условием является индекс подавления активности на коре не менее 90%.

Критерием для классификации паттерна БЭА как периодического является наличие эпизодов ослабления сигнала длительно-стью не менее 0,5 с [2, 7]. При углублении общей анестезии длительность эпох подавления активности прогрессивно увеличивается [1, 8, 10, 13]. Для характеристики сопряжения глубины подавления активности коры и длительности периодических паттернов на ЭЭГ был выполнен корреляционный анализ по Пирсону (см. таблицу). В модель были включены только те наблюдения, при которых индекс подавления на коре превышал пороговые значения формирования периодических паттернов на ЭЭГ. Коэффициент корреляции индекса подавления ЭКоГ и относительной длительности эпох ослабления на ЭЭГ составил 0,83. Длительность паттернов «вспышка-подавление» на ЭЭГ и индекс подавления активности коры демонстрировали менее сильную, но уверенную положительную связь: коэффициент корреляции составил 0,67.

Для оценки зависимости индекса подавления БЭА на суммарной ЭЭГ от дозы общего анестетика севофлюрана был выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Для параметров периодических паттернов определялась положительная корреляционная связь средней силы (см. таблицу). При формировании на ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-ослабление» коэффициент корреляции составил 0,58, для паттернов «вспышка-подавление» – 0,44.

Таким образом, при относительно больших дозах ингаляционного анестетика

севофлюрана на коре регистрировались периодические паттерны биоэлектрической активности по типу «вспышка-подавление». При этом изменения скальповой ЭЭГ в выбранном диапазоне доз можно разделить на два варианта: регистрация непрерывной полиморфной медленноволновой активности и генерация периодических паттернов. Формирование на скальповой ЭЭГ периодических паттернов не происходило одновременно с подавлением активности коры. Регистрация на ЭЭГ периодических паттернов наблюдалась при достижении порогового индекса подавления активности на коре. Первоначально регистрировался паттерн по типу «вспышка-ослабление», к которому постепенно присоединялся паттерн по типу «вспышка-подавление». Длительность эпох ослабления и подавления сигнала на скальповой ЭЭГ имеет сильную корреляционную связь с индексом подавления активности на ЭКоГ.

Действие общих анестетиков в эффективных дозах характеризуется дозозависимым стадийным угнетением БЭА головного мозга. Континуум изменений условно разделяют на паттерны непрерывной активности, периодические паттерны, состояние «малой электрической продукции» и полное подавление до изоэлектрического молчания [3, 10]. Формирование периодических паттернов отражает глубокое угнетение ЦНС. К периодическим паттернам относят паттерны типа «вспышка-ослабление», «вспышка-подавление» и периодические разряды (вспышки). Паттерн «вспышка-ослабление» представляет собой чередование активности средней или высокой амплитуды и периодов резкого снижения амплитуды сигнала более, чем в 2 раза. При более грубой депрессии амплитуда сигнала не превышает 10 мкВ, что соответствует паттерну «вспышка-подавление». При сокращении длительности вспышки до 0,5 с и менее или при редукции вспышки до 2–3 осцилляций паттерн описывается как периодический разряд [3, 7].

В выполненном исследовании критерием глубокого угнетения БЭА головного мозга был выбран факт регистрации паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ. Верификация данного паттерна менее подвержена межэкспертному разногласию. Идентификация паттерна по типу «вспышка-ослабление» затруднена, поскольку при интра-

операционной регистрации ЭКоГ нередко наблюдается спонтанная флюктуация амплитуды, не связанная с дозой общего анестетика. Паттерн по типу периодических разрядов не всегда отражает подавление биоэлектрической активности у больных со структурной эпилепсией. У такой категории больных нередко формируется паттерн по типу «разряд-постразрядная депрессия», который в большей степени отражает механизмы эпилептогенеза, а не угнетение коры общим анестетиком [3].

Дозы общего анестетика, приводящие к формированию периодической активности на ЭЭГ, значительно превосходят дозы, вызывающие генерацию паттерна «вспышка-подавление» на ЭКоГ [2, 12]. В результате различий в электрографической динамике наблюдалась стадийность регистрируемых состояний суммарной БЭА. Континуум состояний может быть условно разделён на следующие стадии:

- 1) «диссоциация» паттернов ЭКоГ и ЭЭГ: паттерн подавления на ЭКоГ с выраженной пространственной эволюцией («мозаичность») – непрерывная активность на ЭЭГ
- 2) синхронное подавление на ЭКоГ – паттерн «вспышка-ослабление» на ЭЭГ;
- 3) непрерывный паттерн «вспышка-подавление» (индекс более 70%) на ЭКоГ – чередование паттернов «вспышка-ослабление» (индекс 50–70%) и «вспышка-подавление» (индекс 10–30%) на ЭЭГ;
- 4) паттерн «малой электрической продукции» на ЭКоГ – паттерн «малой электрической продукции» или «изоэлектрическое молчание» на ЭЭГ.

При относительно невысоком индексе подавления на ЭКоГ (до 20–30%) паттерн по типу «вспышка-подавление» демонстрировал выраженную пространственную эволюцию: «мозаичное» распределение эпох подавления и непрерывной активности над близлежащими отделами коры при одновременной регистрации (см. рис. 1). Расстояние между этими участками может не превышать 1–2 см. Вероятно, основной причиной феномена мозаичности периодических паттернов является методика регистрации ЭКоГ: биполярная регистрация активности с электродных сеток при малом межэлектродном расстоянии (0,5–1 см). Регистрируемая при этом активность отражает состояние корковых нейронных констелляций, расположенных практически под электродами.

При увеличении дозы анестетика длительность пауз корковой активности увеличивается, что приводит к редукции пространственной эволюции и синхронизации депрессии над разными отделами коры. При относительно длительных эпохах синхронного подавления активности над близлежащими отделами коры на скальповой ЭЭГ начинает регистрироваться паттерн по типу «вспышка-ослабление». Как показали выполненные исследования, при индексе подавления на ЭКоГ 25–40% в половине случаев на ЭЭГ регистрируется паттерн по типу «вспышка-подавление». «Пороговость» формирования периодической активности на скальпе обуславливает феномен, подобный закономерности «все или ничего». В отличие от коры, на которой паттерн «вспышка-подавление» регистрируется «мозаично», на скальпе периодическая активность если возникает, то регистрируется диффузно над всей конвекситальной поверхностью.

При достижении индекса подавления на ЭКоГ уровня 60–70% на скальповой ЭЭГ к эпизодам ослабления активности присоединяются эпохи глубокой депрессии, при которых амплитуда сигнала не превышает 10 мкВ. В результате на ЭЭГ регистрируется чередование паттернов «вспышка-ослабление» и «вспышка-подавление». При увеличении индекса подавления на коре до 80–90% паттерны по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ могут занимать до 20–30% общего времени регистрации (рис. 3).

Как уже отмечалось, в работе отсутствуют наблюдения, при которых на ЭКоГ регистрировалось бы непрерывное изоэлектрическое молчание. Поэтому дальнейшие построения носят характер экстраполяции полученных данных. Теоретически при увеличении дозы общего анестетика может быть достигнуто полное непрерывное подавление БЭА коры. Следует иметь в виду, что амплитуда ЭКоГ в 5–10 раз превосходит амплитуду ЭЭГ. При современных видах нейроанестезии крайне редко используются столь высокие дозы анестетика, которые вызывают подавление активности на ЭКоГ до уровня 1–3–5 мкВ, то есть до паттерна изоэлектрического молчания. В этой связи на практике наибольшая степень подавления ЭКоГ будет соответствовать паттерну «малой электрической продукции». В зависимости от амплитуды ЭКоГ эквивалентом

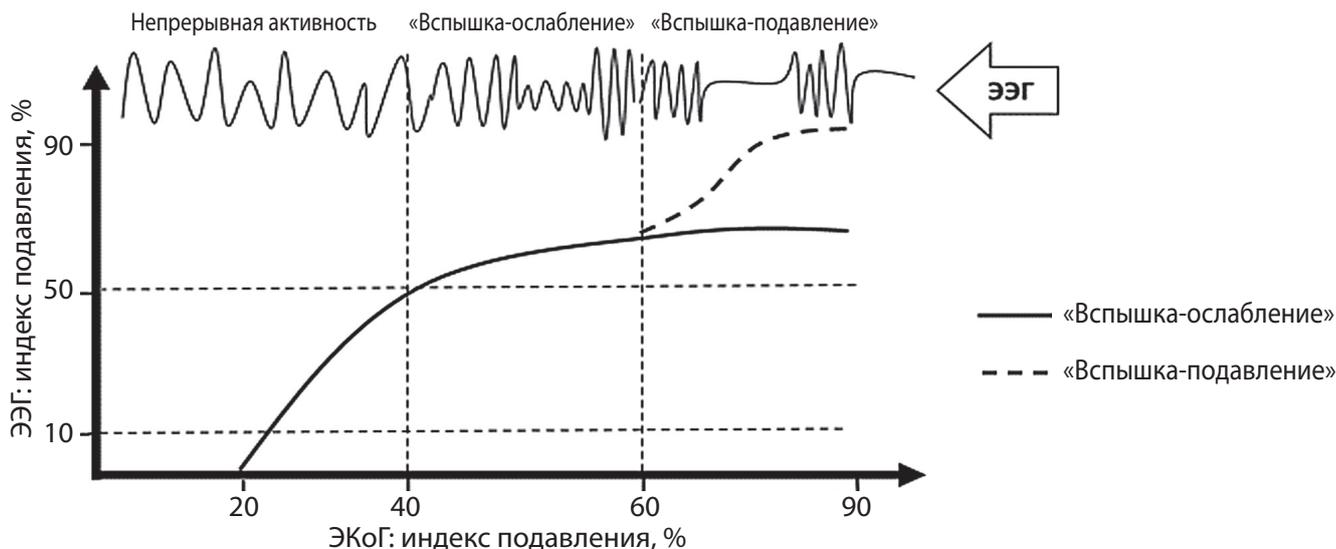


Рис. 3. Формирование паттернов периодической активности на ЭЭГ в зависимости от глубины подавления активности коры головного мозга (схема).

этого состояния на скальповой ЭЭГ может быть паттерн малой электрической продукции, а при значительном подавлении — «изоэлектрическое молчание».

Формализованное описание периодических паттернов в специальных руководствах даётся исключительно для ЭЭГ. Это отражает необходимость в регистрации биоэлектрической активности при ОЦН: оценка степени истощения резервов нервной регуляции и возможный прогноз восстановления сознания. Исходя из этого подхода в стандартах Американской ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии [7] паттерн «вспышка-подавление» диагностируется при индексе периодов депрессии более 50%. При меньшем индексе депрессии (формально, даже при 49%) активность описывается как прерывистая, а, следовательно, уже не оценивается как злокачественная.

Выполненные исследования, в основе которых лежало сравнение паттернов ЭЭГ и ЭКоГ при их одновременной регистрации, показало, что при распространённой и относительно длительной депрессии активности коры на скальповой ЭЭГ может сохраняться непрерывный паттерн. Так, при индексе подавления 50–60% на ЭКоГ только у половины больных может формироваться паттерн по типу «вспышка-подавление» на скальповой ЭЭГ. Индекс подавления на ЭЭГ не превышает 20–30% даже при тотальной депрессии активности коры. В этой связи представляется целесообразным определить более жёсткие критерии для нормирования периодических

паттернов. Так, в стандартах Американской ассоциации специалистов по клинической нейрофизиологии паттерн «вспышка-подавление» диагностируется при индексе периодов депрессии более 50% [7]. По нашему мнению, индекс подавления на ЭЭГ выше 10% уже является отражением глубокого угнетения механизмов генерации БЭА и, следовательно, грубой церебральной недостаточности. Таким образом, паттерн по типу «вспышка-подавление» на ЭЭГ может быть описан как периодический паттерн, представляющий чередование периодов активности, длительностью более 0,5 с, и частых (индекс более 10%) эпизодов пароксизмальной депрессии сигнала, амплитудой менее 10 мкВ длительностью более 0,5 с.

Результаты корреляционного анализа показали положительную связь средней силы между дозой общего анестетика при хирургическом наркозе и длительностью эпох подавления на ЭЭГ. Тем не менее, проводить оценку дозы нейротоксиканта по характеру периодического паттерна ЭЭГ при тяжёлом отравлении на практике не стоит. Факт формирования периодического паттерна носит вероятностный характер, что определяется индивидуальной чувствительностью ЦНС к действию нейротоксикантов и устойчивостью механизмов генерации БЭА к дезинтегративным факторам. Как показали полученные в том числе и в данной работе результаты, при одном и том же уровне общей анестезии у одних больных может регистрироваться непрерывная активность, у других — периодическая.

Практическая значимость полученных результатов определяется тем, что клиническая картина тяжёлых отравлений веществами депримирующего действия в остром периоде определяется в основном синдромами выключения сознания (сопор, кома). При относительной скудности клинической картины нейрофизиологические клинико-инструментальные методы исследования помогают расширить представление о больном. Регистрация периодических паттернов по типу «вспышка-подавление», «вспышка-ослабление» на ЭЭГ даже относительно низкого индекса отражает крайне тяжелую степень церебральной недостаточности.

Выводы

1. При общей анестезии севофлюраном угнетение механизмов генерации био-

электрической активности головного мозга отражается на ЭЭГ и ЭКОГ различными паттернами.

2. Пространственно-временная эволюция паттернов подавления, регистрируемых на коре, обуславливает сохранность непрерывной активности на ЭЭГ.

3. Формирование эпох депрессии активности коры общей длительностью 50–70% является необходимым условием для регистрации на скальповой ЭЭГ паттерна по типу «вспышка-подавление».

4. При тяжёлом отравлении веществами депримирующего действия регистрация периодической активности на скальповой ЭЭГ является коррелятом грубой дезинтеграции механизмов генерации биоэлектрической активности при тяжёлой церебральной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 7, 9, 10, 12, 13 см. в References)

1. Александров М.В., Костенко И.А., Архипова Н.Б., Башарин В.А. и соавт. Подавление биоэлектрической активности головного мозга при общей анестезии: зависимость «доза-эффект». *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2018; 4(64): 79-85.
2. Александров М.В., Александрова Т.В., Повалюхина Е.С. Электроэнцефалография в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Вестник Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2018; 10(3): 81-90.
3. Костенко И.А., Александров М.В., Чикуров А.А., Топоркова О.А. и соавт. Периодические паттерны биоэлектрической активности: зависимость «доза-эффект». В кн.: *Нейрофизиологический интраоперационный мониторинг в нейрохирургии*. Изд. 2-е, испр. Под ред. М.В. Александрова. СПб: 2019.
4. Сумский Л.И., Березина И.Ю., Михайлов А.Ю. Амплитудно-частотные характеристики вспышки в феномене «вспышка-подавление» у пациентов в бессознательном состоянии. *Московская медицина*. 2019; (4): 86-7.
5. Александров М.В. Влияние психотропных средств на биоэлектрическую активность головного мозга. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; 1(103): 85-8.
6. Михайлов А.Ю., Березина И.Ю., Пощверия М.М., Сумский Л.И. Электроэнцефалограмма, имитирующая умирание головного мозга, при остром отравлении баклофеном. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2017; 6(4): 371-5.
8. Аль-Гаили М.А.Х., Калинин А.Н. Оценка глубины анестезии на основе совместного анализа частотных и временных параметров ЭЭГ. *Известия СПбГЭТУ ЛЭТИ*. 2018; 3: 80-5.
11. Перуански М., Пирс Р., Хемминг Х. Ингаляционные анестетики: механизмы действия. Миллер Р. *Анестезия Рональда Миллера*: пер. с англ. М.: Человек, 2015.

REFERENCES

1. Aleksandrov M.V., Kostenko I.A., Arhipova N.B., Basharin V.A. et al. Suppression of brain electrical activity in general anesthesia: the dose-effect relationship. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 4 (64): 79-85. (in Russian)
2. Aleksandrov M. V., Aleksandrova T. V., Povalukhina E. S. Electroencephalographic monitoring in the intensive care unit. *Vestnik Severo-Zapadnogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova (Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov)*. 2018; 10(3): 81-90. (in Russian)
3. Kostenko I.A. Periodic pattern bioelectrical activity: dose-effect relationship. In: Aleksandrov M.V., Chikurov A.A., Toporkova O.A., et al. In: *Neurophysiological intraoperative monitoring in neurosurgery*. Ed. Aleksandrov M.V., 2nd ed. [Nejroфизиologicheskiy intraoperatsionnyj monitoring v neirohirurgii. Izd. 2-e, ispr.] Saint-Petersburg: Speclit, 2019; 56-9. (in Russian)
4. Sumskii L.I., Berezina I.Y., Berezina I.Y. Amplitude-frequency characteristics of burst in appearance "burst-suppression" in unconscious patients. *Moskovskaya Meditsina*. 2019; (4): 86-7. (in Russian)
5. Aleksandrov M.V. Influence of psychotropic drugs on brain bioelectrical activity. *Sibirskoe Meditsinskoe Obozrenie*. 2017; 1(103): 85-8. (in Russian)
6. Mikhailov A.Yu., Berezina I.Yu., Potshveria M.M., Sumskii L.I. Electroencephalography showing dying brain in a patient with acute baclofen poisoning. *Zurnal im. N.V. Sklifosovskogo "Nejtolzhnaya Meditsinskaya Pomoshch"*. 2017; 6(4): 371-5. (in Russian)
7. Hirsch J., LaRoche S.M., Gaspard N. et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; (1): 1-27.
8. Al-Gaili M. A. KH., Kalinichenko A. N. Estimation of anesthesia depth based on the combined use of time and frequency domain EEG parameters. *Izvestiya SPBGETU "LETI" (Proceeding of Saint-Petersburg Electrotechnical University)*. 2018; (3): 80-5. (in Russian)
9. Alonso L.M., Proekt A., Schwartz T.H., et al. Dynamical critically during induction of anesthesia in human ECoG recordings. *Front. Neurol. Circuits*. 2014; 8(20): 1-7.
10. Stockard J., Bickford R. *The neurophysiology of anesthesia. A basis and practice of neuroanesthesia*. Ed. by Gordon E. New-York: Excerpta Medica; 1981: 3-50.
11. Peruanski M., Pirs R., Khemming K.H. *Inhalation anesthetics: mechanisms of actions*. In: Miller R. *Anesthesia of Ronald Miller: translated from English*. Moscow: Chelovek; 2015: 555-80. (in Russian)
12. Toporkova O., Kostenko I., Arhipova N., et al. Generation Of Burst-Suppression Pattern On Electroencephalography And Electrocardiography In General Anesthesia: Dose-Effect Relationship. *Clinical Neurophysiology*. 2019; 130(7): e71.
13. Sonkajarvi E., Rytty S., Alahuhta S. et al. Epileptiform and periodic EEG activities induced by rapid sevoflurane anaesthesia induction. *J. Clin. Neurophysiol.* 2018; (3): 638-45.

ОБ АВТОРАХ:

Костенко Ирина Александровна (Kostenko Irina Aleksandrovna), заведующая кабинетом нерокогнитивных исследований, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru

Александров Михаил Всеволодович (Aleksandrov Mikhail Vsevolodovich), доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»; заведующий отделением клинической нейрофизиологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург. E-mail: mdoktor@yandex.ru

Черный Валерий Станиславович (Chernyi Valerii Stanislavovich), доктор медицинских наук, доцент, начальник научно-исследовательского отдела организации научной деятельности, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, г. Санкт-Петербург. E-mail: 9111208487@mail.ru

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Филин К.Н.¹, Быков В.Н.¹, Гладких В.Д.¹, Луговик И.А.², Гребенюк А.Н.^{3,4}

Оценка токсичности и эффективности противомаларийного препарата мефлохин в отношении SARS-CoV-2 в экспериментах на животных

¹ФГУП «Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства, 141402, г. Химки, Московская область, Россия;

²АО «Научно-производственное объединение «Дом Фармации», 188663, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, Россия;

³ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Россия

Цель. Уточнение токсичности мефлохина и оценка эффективности его применения при заражении сирийских золотистых хомяков SARS-CoV-2.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 96 сирийских золотистых хомяках. Определяли токсичность при однократном введении, а также при курсовом введении в дозах, сопоставимых с терапевтическими для человека. Для изучения эффективности при заражении SARS-CoV-2 использовали комплексный показатель состояния лёгочной ткани и сравнение динамики вирусной нагрузки.

Результаты. Среднелетальная доза мефлохина при однократном пероральном введении составляет 817 мг/кг, максимально переносимая доза – 600 мг/кг. При введении курсом 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг гибели животных не отмечалось. Введение мефлохина животным на фоне заражения SARS-CoV-2 сопровождалось уменьшением тяжести поражения лёгких и более быстрым снижением титра вируса в лёгочной ткани.

Ключевые слова: мефлохин; токсичность; SARS-CoV-2; противовирусная активность

Для цитирования: Филин К.Н., Быков В.Н., Гладких В.Д., Луговик И.А., Гребенюк А.Н. Оценка токсичности и эффективности противомаларийного препарата мефлохин в отношении SARS-CoV-2 в экспериментах на животных. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49>

Для корреспонденции: Быков Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, 141402, г. Химки, Московская область. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 09 июня 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Filin K.N.¹, Bykov V.N.¹, Gladkikh V.D.¹, Lugovik I.A.², Grebenyuk A.N.^{3,4}

Evaluation of toxicity and effectiveness of the anti-malaria preparation mefloquine with respect to SARS-CoV-2 in experiments on animals

¹Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation

²RMC "Home of pharmacy" JSC, 188663, Kuzmolovsky, Leningrad region, Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, 197376, Saint Petersburg, Russian Federation

The aim of the study was to clarify the toxicity of mefloquine and to evaluate the effectiveness of its use for Syrian hamsters infected with SARS-Cov-2.

Material and methods. The experiments were performed on 96 Syrian hamsters. The toxicity of mefloquine was determined with a single administration, as well as with a course of administration at doses comparable to therapeutic for humans. To study the effectiveness of the drug against SARS-CoV-2 infection, a comprehensive indicator of the state of lung tissue and a comparison of the dynamics of viral load in the lungs were used.

Results. The LD₅₀ of mefloquine with a single oral administration is 817 mg/kg, the maximum tolerated dose is 600 mg/kg. When administered for 7 days at a cumulative dose of 900 mg/kg, no death was observed. Administration of mefloquine to animals infected with SARS-CoV-2 was accompanied by a decrease in the severity of lung damage and a faster decrease of viral load in the lung tissue.

Keywords: mefloquine; toxicity; SARS-CoV-2; antiviral activity.

For citation: Filin K.N., Bykov V.N., Gladkikh V.D., Lugovik I.A., Grebenyuk A.N. Evaluation of toxicity and effectiveness of the anti-malaria preparation mefloquine with respect to Sars-Cov-2 in experiments on animals. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 44-49. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-44-49> (In Russian)

For correspondence: Vladimir N. Bykov, Doctor of Medical Science, Professor, Deputy Director for Research and Development of the Federal State Unitary Enterprise Research & Production Center "Pharmaceutical Protection" of the Federal Medical Biological Agency, 141402, Khimki, Moscow region, Russian Federation. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Information about the authors:

Grebenyuk A.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; Scopus Author ID: 7003916780, ResearcherID: R-8689-2016
<https://orcid.org/0000-0001-5755-4045>; Scopus Author ID: 53263191300

Bykov V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9381-194X>; SPIN-код: 6021-1970; Author ID: 250265; ID: 7003916780;
Researcher ID: R-8689-2016

Gladkikh V.D., SPIN-код: 9272-6130; Author ID: 601432;

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: June 09, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Применение противомаларийных препаратов получило широкое распространение в начале пандемии COVID-19, в том числе в Российской Федерации, и в рекомендации по лечению пациентов был включён гидроксихлорохин [1]. Установлено, что препарат снижает частоту прогрессирования заболевания и ускоряет регресс клинической симптоматики [2], но не влияет на скорость конверсии ПЦР на SARS-CoV-2 [3], сроки госпитализации, смертность и перевод на ИВЛ [4]. Результаты доклинической оценки эффективности гидроксихлорохина в отношении SARS-CoV-2 ограничены исследованиями *in vitro*. Определена среднеэффективная концентрация (EC₅₀) препарата, которая при его внесении в культуру клеток до заражения составляет 4,51–12,96 мкМ (1,5–4,3 мкг/мл) [5, 6], а при внесении после заражения 0,72–6,14 мкМ до (0,3–2,1 мкг/мл) [7]. Мета-анализ клинических исследований показал [8], что применение гидроксихлорохина сопровождается повышенной смертностью пациентов с COVID-19, хотя дозы препарата зачастую превышают безопасные значения [9].

К другим противомаларийным препаратам, которые могут применяться при COVID-19, относится мефлохин [10]. В эксперименте установлена активность мефлохина в отношении ряда вирусных заболеваний [11, 12]. В исследованиях на культурах клеток показано, что мефлохин блокирует цитопатический эффект вируса SARS-CoV-2 в концентрациях ≤10 мкМ (4 мкг/л) [13]. Токсичность мефлохина для клеток Vero C1008 составила 4,5 мкг/мл, а максимально переносимая концентрация – 2,25 мкг/мл. Минимальная подавляющая концентрация для SARS-CoV-2 составила 0,5 мкг/мл, а в концентрации 2 мкг/мл мефлохин полностью блокировал действие вируса [14].

Токсичность мефлохина (LD₅₀) снижается в ряду: мышь (880 мг/кг, собственные неопубликованные данные) – крыса (~770 мг/кг) [15] – собака (>420 мг/кг) [16]. Расчетная LD₅₀ мефлохина для человека составляет: 5,2 г/кг (пересчет с мыши); 9,1 г/кг (пересчет с крысы); >16 г/кг (пересчет с собаки). Доза без наблюдаемого отрицательного эффекта для крыс и собак составляет 30–125 мг/кг [16, 17] при введении препарата >90 дней. Вместе с тем, рекомендованный курс введения мефлохи-

на при COVID-19 составляет всего 7 дней [10]. Учитывая, что период полувыведения препарата у человека составляет 10,5–19 сут [18], длительность введения может оказывать значительное влияние на его токсичность. Однако данных о токсичности мефлохина при введении короткими курсами, как и результатов оценки на животных, используемых для моделирования COVID-19, найти не удалось.

Цель исследования – уточнение токсичности мефлохина и оценка эффективности его применения при заражении сирийских золотистых хомяков SARS-CoV-2.

Материал и методы

Экспериментальные животные. Исследование проводили на самцах сирийских золотистых хомяков массой 70–100 г. Протокол одобрен Комиссией по биоэтике АО НПО «Дом Фармации». Все процедуры с животными проводились в соответствии с Директивой 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г.

Лекарственные препараты и химические вещества. В исследовании использовали субстанцию и таблетки мефлохина 250 мг (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, Россия), которые растворяли в 1 % растворе крахмала и вводили перорально в объеме 100 мкл. Препарат сравнения рибавирин (Dragon Hwa ChemPharm Co. Ltd, Китай) вводили внутримышечно.

Оценка токсичности. Для оценки острой токсичности мефлохин вводили перорально в дозах 500; 600; 700; 800; 900; 1000 мг/кг (6 особей в группе), наблюдение продолжали 14 дней. Рассчитывали среднелетальную, абсолютно летальную и максимальную переносимую дозы (ЛД₅₀, ЛД₉₉, МПД). Для оценки токсичности при курсовом введении препарат вводили в разовых дозах 3,5; 3,75; 7,5; 8,8; 15; 30; 90 мг/кг (6 особей в группе) по схеме, аналогичной применяемой у человека при лечении COVID-19 [10]: 1-й день – 3 введения с интервалом 4–5 ч; 2-й день – 2 введения с интервалом 4–5 ч; 3–7-й дни – 1 введение в день. Наблюдение продолжали 28 дней. Для межвидового переноса доз применяли рекомендованные коэффициенты пересчета [19].

Оценка эффективности мефлохина при заражении хомяков SARS-CoV-2. В работе использовали вирус SARS-CoV-2, вариант В (коллекция ФГБУ «48 ЦНИИ» МО РФ).

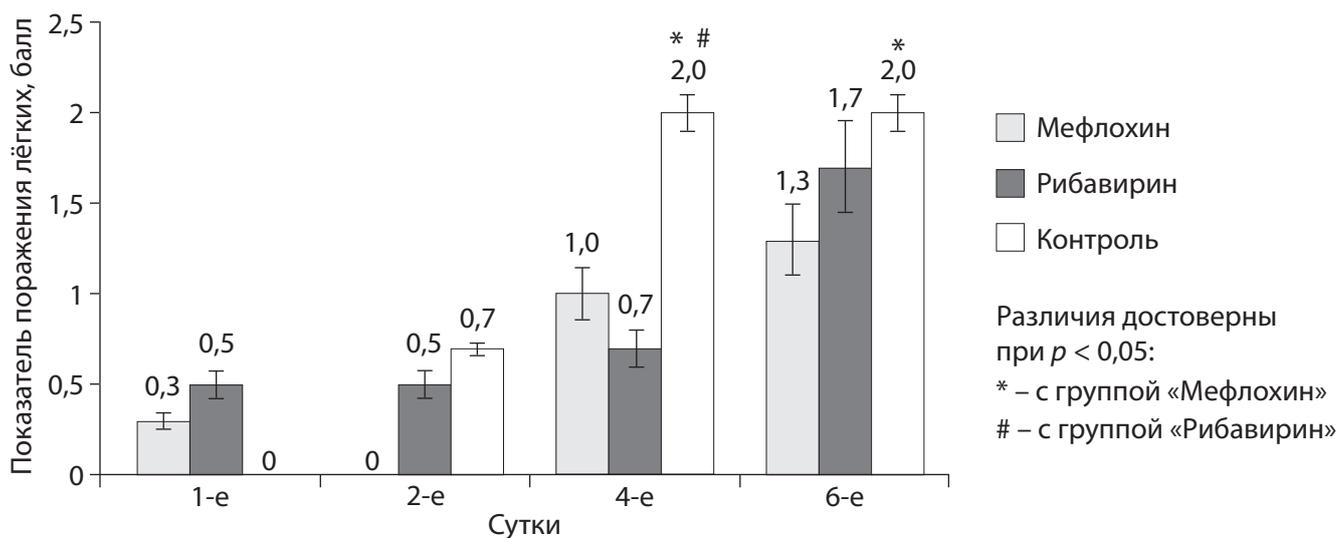
Инфицирующий препарат готовили на культуре клеток Vero C1008, множественность инфицирования составила 1 БОЕ (бляшкообразующая единица) на клетку. Активность рабочей культуры вируса (метод негативных колоний) – 7,4 lg БОЕ/мл, цитопатическое действие (ЦПД) – 6,5 ЦПД₅₀/мл. Животных инфицировали перорально в дозе 3·10⁵ БОЕ, наблюдение продолжали 7 сут. Контролировали накопление возбудителя в лёгких в начальном периоде – 1-е сутки, на пике инфекции – 2-, 4-е сутки и на 6-е сутки после заражения. Критерии оценки эффективности: снижение уровня вирусной нагрузки в лёгких ≥1,25 lg и купирование изменений в лёгких. Мефлохин вводили перорально по схеме: 1-й и 2-й дни – 8,8 мг/кг; 3–6-й дни – 3,3 мг/кг. Рибавирин вводили внутримышечно в дозе 14,3 мг/кг один раз в день в течение 6 дней.

Статистический анализ. Для анализа применяли программное обеспечение Statistica 10 (StatSoft). Данные проверяли на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) или критерий Манна–Уитни. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассчитывали показатели токсичности мефлохина: ЛД₅₀ – 817 (783–867) мг/кг, ЛД₉₉ – 998 (972–1014) мг/кг, МПД 600 мг/кг, гибель отмечена после введения в дозах ≥700 мг/кг преимущественно в течение 5 дней. Расчетная ЛД₅₀ для человека при пересчете с хомяков составила ~7,6 г/кг. Типичные проявления интоксикации: угнетение поведения, гиперсаливация, атаксия, нарушение координации движений, вынужденное боковое положение; в ряде случаев – тремор и признаки абдоминальной боли (корчи).

Схема курсового введения мефлохина была сопоставима со схемой, применяемой для лечения COVID-19 у человека. Разовая доза для человека составляет 250 мг, что после межвидового переноса соответствует ~30 мг/кг для хомяков. До изучения противовирусной активности проводили предварительную оценку токсичности мефлохина.



Результаты оценки степени поражения лёгких у сирийских золотистых хомяков после заражения SARS-CoV-2.

Препарат не оказывал токсического действия при введении в разовой дозе 3,5 мг/кг. При введении в дозе 8,8 мг/кг на 4-е сутки погибло одно животное в группе. В дальнейшем после введения препарата в дозах 7,5 мг/кг и 15 мг/кг также погибало одно животное в группе (на 4-й и 6-й дни, соответственно). При введении препарата в дозах 3,75 и 30 мг/кг гибели животных не регистрировали. При курсовом введении мефлохина в течение 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг (разовая доза 90 мг/кг) гибели животных и выраженных токсических проявлений не отмечали. Эта доза в пересчете на человека составляет ~8000 мг/кг и более чем в 3 раза превышает курсовую дозу 2500 мг/кг, рекомендованную для лечения COVID-19 [10]. Частота гибели не зависела от дозы и была связана с индивидуальной чувствительностью к препарату.

Результаты оценки состояния лёгких на фоне инфицирования SARS-CoV-2 по результатам патологоанатомического вскрытия представлены на рис. 1. Характеристика тяжести поражения лёгких (в баллах) – в табл. 1.

На 2-е сутки у хомяков, которым вводили мефлохин, поражения лёгких не выявлено. В контроле у 30 % животных развилась диффузная катаральная пневмония. На 4-е сутки наиболее выраженные изменения выявляли в контроле, а при введении мефлохина и рибавирина поражение лёгких было менее выражено ($p < 0,05$). На 6-е сутки ярко выраженные изменения отмечены в контроле. При введении рибавирина значимых различий от группы контроля не регистрировали. На фоне введения мефлохина патологические изменения были менее выражены, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 1

Характеристика поражения ткани лёгких у хомяков, инфицированных SARS-CoV-2

Балл	Характеристика лёгких
0	Лёгкие нормального строения. Цвет бледно-розовый, сосудистый рисунок не выражен. Объём и консистенция в норме, края ровные
1	Лёгкие наполнены, сосуды расширены. Края верхних долей ровные, серо-розовые. Нижние доли бледно-розовые, без видимых повреждений
2	Лёгкие наполнены, отёчные, локальные поражения, цвет неровный "мраморный". Видимые изменения наблюдаются во всех долях
3	Патологические участки насыщенного красного или грязно-серого цвета. Выявляется рубцовая ткань. Сосудистый рисунок лёгких усилен

Результаты оценки инфекционного титра SARS-CoV-2 в лёгких хомяков

Препарат	Параметр	Сутки после инфицирования			
		1-е	2-е	4-е	6-е
Мефлохин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	6,8 ± 0,07	5,8 ± 0,07	6,2 ± 0,04	2,2 ± 0,18
	Снижение уровня накопления, Δlg	Нет	0,28	0,03	1,34
	Коэффициент ингибирования, %	Нет	47,5	7,4	95,5
Рибавирин	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	6,2 ± 0,04	5,0 ± 0,06	6,4 ± 0,03	5,2 ± 0,05*
	Снижение уровня накопления, Δlg	Нет	0,08	Нет	Нет
	Коэффициент ингибирования, %	Нет	17,1	Нет	Нет
Контроль	Накопление вируса, Ig БОЕ/г, $M \pm \sigma$	6,0 ± 0,21	6,0 ± 0,38	6,3 ± 0,04	3,5 ± 0,21*

Примечание. * – различия с группой «мефлохин» достоверны при $p < 0,05$.

Результаты оценки инфекционного титра SARS-CoV-2 представлены в табл. 2.

На 2-е сутки после инфицирования отмечено снижение вирусной нагрузки у животных, которым вводили мефлохин и рибавирин, хотя различия с контрольной группой были не значимы. На 4-е сутки после инфицирования (на пике заболевания) во всех группах отмечали увеличение вирусной нагрузки. На 6-е сутки выявлено статистически значимое снижение накопления вируса в группе мефлохина как по сравнению с контрольными животными, так и по сравнению с группой рибавирина.

Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности 7-дневного курса введения мефлохина. Применение препарата обеспечивало регресс патологических изменений в органе-мишени на фоне заражения SARS-CoV-2, а также снижение накопления вируса в лёгких. Эффект мефлохина на хомяках был достигнут при введении в дозах, которые по результатам межвидового переноса были в 3–10 раз меньше, чем разовая доза, рекомендованная для применения у человека при развитии COVID-19 [10]. Учитывая, что при введении мефлохина человеку в дозах 250–500 мг концентрация в плазме крови составляет около 0,25–0,43 мкг/мл [20], а минимальная подавляющая концентрация в отношении SARS-CoV-2 *in vitro* составляет 0,5 мкг/мл [14], эффект мефлохина у человека может быть достигнут при при-

менении более низких доз, чем указано в клинических рекомендациях [10]. Это позволит снизить частоту побочных эффектов, ограничивающих применение мефлохина при COVID-19.

Выводы

1. ЛД₅₀ мефлохина для сирийских золотистых хомяков при однократном пероральном введении составляет 817 мг/кг, МПД – 600 мг/кг.

2. При введении мефлохина в течение 7 дней в кумулятивной дозе 900 мг/кг гибели и выраженных токсических проявлений не отмечали. Единичная гибель животных при курсовом введении в разовых дозах 3,75–90 мг/кг, по-видимому, обусловлена индивидуальной чувствительностью к препарату.

3. При введении мефлохина на фоне инфицирования SARS-CoV-2 отмечалась меньшая выраженность и более быстрый регресс изменений лёгких, а также более быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с животными, не получавшими препарат.

4. Эффект мефлохина у хомяков при заражении SARS-CoV-2 достигнут при введении в разовых дозах 3,5 м/кг и 8,8 мг/кг, что соответствует разовой дозе ~ 25–75 мг у человека и более чем в 3 раза ниже дозы (250 мг), рекомендованной для лечения COVID-19 [10].

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2–9, 11–13, 15–18, 20 см. в References)

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Версия 4. 27.03.2020. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
10. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции «COVID-19». Версия 5. 08.04.2020. Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2020.
14. Филин К.Н., Берзин И.А., Быков В.Н., Гладких В.Д., Логинова С.Я., Савенко С.В., Щукина В.Н. Экспериментальная оценка активности препарата мефлохин в отношении коронавируса SARS-Cov-2. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2020; 3: 13-8.
19. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Москва: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России; 2012.

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of the new coronavirus infection «COVID-19». Version 4. 27.03.2020. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii «COVID-19». Versiya 4. 27.03.2020. Moscow: Ministerstvo zdoravooxraneniya Rossijskoj Federacii, 2020. (in Russian)]
2. Sarma P., Kaur H., Kumar H., Mahendru D., Avti P., Bhattacharyya A., et al. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 776-85.
3. Tang W., Cao Z., Han M., Wang Z., Chen J., Sun W. [et al.]. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020; 369: m1849.
4. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., Sathiyamoorthy V., Abdool Karim Q., et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 – Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021; 384(6): 497-511.
5. Biot C., Daher W., Chavain N., Fandeur T., Khalife J., Dive D., De Clercq E. Design and synthesis of hydroxyferroquine derivatives with antimalarial and antiviral activities. *J Med Chem*. 2006; 49(9): 2845-9.
6. Liu J., Cao R., Xu M., Wang X., Zhang H., Hu H. [et al.]. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020; 6: 16.
7. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. [et al.]. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(15): 732-9.
8. Axfors C., Schmitt A.M., Janiaud P., Van't Hooft J., Abd-El Salam S., Abdo E.F., et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun*. 2021;12(1): 2349.
9. Li R., Yin K., Zhang K., Wang Y.Y., Wu Q.P., Tang S.B., Cheng J.D. Application Prospects of Virtual Autopsy in Forensic Pathological Investigations on COVID-19. *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2020; 36(2): 149-56.
10. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection «COVID-19» Version 5. 08.04.2020. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation [Vremennyye metodicheskie rekomendacii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infekcii «COVID-19» Versiya 5. 08.04.2020. Moscow: Ministerstvo Ministry of Health of the Russian Federation, 2020. (in Russian)]
11. Sun W., He S., Martinez-Romero C., Kouznetsova J., Tawa G., Xu M., et al. Synergistic drug combination effectively blocks Ebola virus infection. *Antiviral Res*. 2017; 137: 165-72.
12. Balasubramanian A., Teramoto T., Kulkarni A.A., Bhattacharjee A.K., Padmanabhan R. Antiviral activities of selected antimalarials against dengue virus type 2 and Zika virus. *Antiviral Res*. 2017; 137: 141-50.
13. Fan H.H., Wang L.Q., Liu W.L., An X.P., Liu Z.D., He X.Q., et al. Repurposing of clinically approved drugs for treatment of coronavirus disease 2019 in a 2019-novel coronavirus-related coronavirus model. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133(9): 1051-6.
14. Filin K.N., Berzin I.A., Bykov V.N., Gladkikh V.D., Loginova S.Ya., Savenko S.V., Shchukina V.N. Experimental evaluation of the activity of the drug mefloquine against the SARS-Cov-2 coronavirus. *Medicina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of extreme situations)*. 2020; 3: 13-18. (in Russian)
15. Sweeney T.R. The present status of malaria chemotherapy: Mefloquine, a novel antimalarial. *Medicinal Research Reviews*. 1981; 1(3): 281-301.
16. Sweeney T.R. Drugs with Quinine-like Action. In: Peters W., Richards W.H.G. ed. *Antimalarial Drug II: Current Antimalarial and New Drug Developments*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1984. Chapter 9; p. 267-324.
17. Korte D.W. Jr., Heiffer M.H., Hacker M.P., Kintner L.D., Hong C.B., Lee C.C. Subchronic toxicity of the antimalarial drug, mefloquine hydrochloride (WR-142,490), in monkeys and dogs. *Fed Proc Fed Am Soc Exp Biol*. 1979; 38: 680.
18. Karbwang J., Na-Bangchang K. Clinical application of mefloquine pharmacokinetics in the treatment of P falciparum malaria. *Fundam Clin Pharmacol*. 1994; 8(6): 491-502.
19. Guidelines for conducting preclinical studies of medicines. Moscow: FSBI "NCESMP" of the Ministry of Health and Social Development of Russia; 2012.
20. Desjardins R.E., Pamplin C.L. 3rd, von Bredow J., Barry K.G., Canfield C.J. Kinetics of a new antimalarial, mefloquine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979; 26(3): 372-9.

ОБ АВТОРАХ:

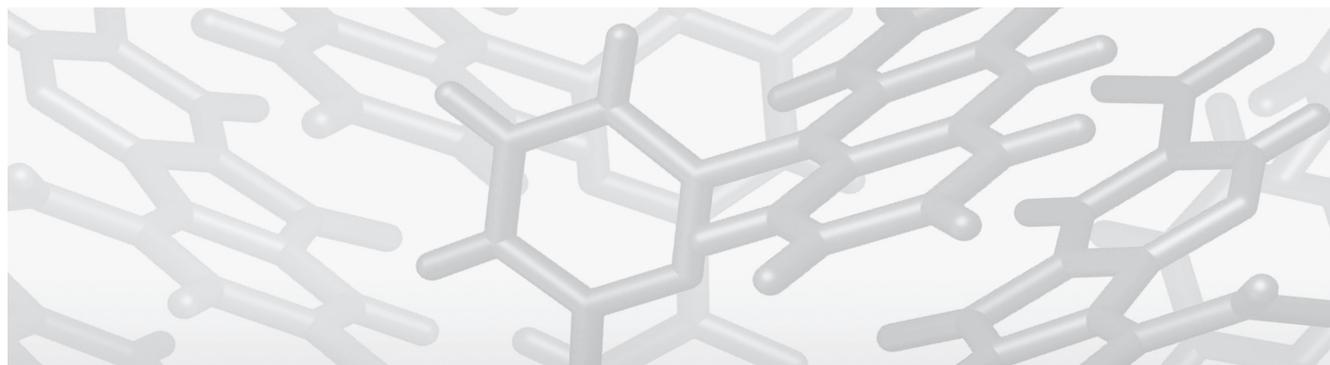
Филин Константин Николаевич (Filin Konstantin Nikolaevich), исполняющий обязанности директора ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: info@atompharm.ru

Быков Владимир Николаевич (Bykov Vladimir Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по развитию и перспективным разработкам ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: bykov_imm@mail.ru

Гладких Вадим Дмитриевич (Gladkikh Vadim Dmitrievich), доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, г. Химки Московской области. E-mail: Gladkikh2007@rambler.ru

Луговик Илья Александрович (Lugovik Ilya Aleksandrovich), фармаколог АО НПО «Дом Фармации», г.п. Кузьмоловский Ленинградской области. E-mail: info@doclinika.ru

Гребенюк Александр Николаевич (Grebenuk Aleksandr Nikolaevich), доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, профессор кафедры фармацевтической химии СПбФУ, г. Санкт-Петербург. E-mail: grebenuk_ap@mail.ru



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Сибирцев В.С.¹, Нечипоренко У.Ю.¹, Кабанов В.Л.¹, Кукин М.Ю.²

Методика электрохимического биотестирования в применении к сравнительной оценке антимикробных свойств эфирных масел

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский филиал ФГАНУ «Научно-исследовательский институт хлебопекарной промышленности», 196608, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В последнее время всё более актуальной становится проблема разработки достаточно объективных, экспрессных и доступных для широкого применения способов оценки влияния различных химических соединений на динамику жизнедеятельности разных микроорганизмов; а из объектов тестирования всё больший интерес вызывают «эфирные масла» (ЭФМ), получаемые из различного растительного сырья.

Материал и методы. В связи с вышесказанным, в этой работе описана методика биотестирования, предусматривающая периодическую (через каждые 2 ч) регистрацию изменений pH, редокс потенциала и электропроводности жидкой питательной среды, инкубируемой в присутствии и в отсутствие жизнеспособных тестовых микроорганизмов (ТМ) и тестируемых образцов (ТО).

Результаты. С помощью представленной методики осуществлён сравнительный анализ антибиотической активности в отношении *Staphylococcus aureus* разных концентраций ЭФМ, полученных из 10 видов растительного сырья.

Заключение. Как стало видно из полученных результатов, с помощью представленной методики можно существенно более экспрессно, объективно и информативно, чем при использовании стандартных визуальных методов микробиологического тестирования, оценивать влияние на динамику жизненной активности ТМ-образцов различной продукции. При этом биологическая активность ТО в отношении ТМ в большинстве случаев монотонно уменьшалась с увеличением времени их взаимодействия. А наиболее активные среди ТО пролонгированные антимикробные свойства в отношении ТМ проявили ЭФМ, полученные из листьев *Thuja occidentalis*, *Eucalyptus globulus* и *Cupressus sempervirens*.

Ключевые слова: биотестирование микробиологическое; антибиотические свойства; экстракты растительные; эфирные масла.

Для цитирования: Сибирцев В.С., Нечипоренко У.Ю., Кабанов В.Л., Кукин М.Ю. Методика электрохимического биотестирования в применении к сравнительной оценке антимикробных свойств эфирных масел. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 50-55. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-50-55>

Для корреспонденции: Сибирцев Владимир Станиславович, кандидат химических наук, доцент ФГБОУ ВО СПбГХФУ МЗ РФ, 197376, г. Санкт-Петербург. E-mail: vs1969r@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 09 сентября 2020 / Принята в печать 22.05.2021

Sibirtsev V.S.¹, Nechiporenko U.Yu.¹, Kabanov V.L.¹, Kukin M.Yu.²

Electrochemical biotesting technique as applied to comparative assessment of antimicrobial properties of essential oils

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation;

²Scientific Research Institute of the Bakery Industry, Saint Petersburg, 196608, Russian Federation

A biotesting technique is described that provides for periodic (every 2 hours) recording of changes in pH, redox potential, and electrical conductivity of a liquid culture medium incubated in the presence and in the absence of viable test microorganisms (TM) and test samples (TS). The results of a comparative analysis

using this technique of antibiotic activity against *Staphylococcus aureus* of different concentrations of «essential oils» obtained from 10 types of plant raw materials are presented. Based on this, we can conclude the following. Using the presented methodology, it is possible to assess the effect on the dynamics of the vital activity of TM of samples of various pharmaceutical, cosmetic, food, feed and other products, much more quickly, objectively and informatively than using standard visual methods of microbiological testing. The initial antibiotic activity of TS in most cases was greater than their prolonged antibiotic activity. At the same time, the mid-term (in terms of the time of interaction of TS with TM) antibiotic activity of TS was usually intermediate in value between their initial and prolonged biological activity.

Keywords: microbiological biotesting; antibiotic properties; plant extracts; essential oils

For citation: Sibirtsev V.S., Nechiporenko U.Yu., Kabanov V.L., Kukin M.Yu. Electrochemical biotesting technique as applied to comparative assessment of antimicrobial properties of essential oils. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 50-55. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-50-55> (In Russian)

For correspondence: Vladimir S. Sibirtsev, PhD in Chemistry, Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, 197376, Russian Federation. E-mail: vs1969@mail.ru

Information about the authors:

Sibirtsev V.S., <https://orcid.org/0000-0003-0829-5213>;

Kabanov V.L., <https://orcid.org/0000-0001-9085-2984>;

Nechiporenko U.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4102-1129>

Kukin M.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-1722-4644>

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: September 09, 2020 / Accepted: May 22, 2021

Введение

В последнее время в фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и других отраслях народного хозяйства всё более актуальной становится проблема разработки достаточно объективных и в то же время экспрессных и доступных для широкого применения способов оценки влияния различных химических соединений как синтетического, так и природного происхождения на динамику жизнедеятельности разных микроорганизмов, которые могут входить в состав естественной микрофлоры человека, вызывать различные инфекционные заболевания, токсикозы, аллергические реакции, способствовать порче пищевой и иной продукции, участвовать в различных биотехнологических процессах и т.д.

Однако принятые в настоящее время в качестве стандартных при микробиологическом тестировании процедуры визуальной оценки общей выживаемости микроорганизмов либо величины зоны задержки роста их колоний требуют для своего проведения значительных затрат времени, материалов и труда квалифицированного персонала, давая в результате лишь весьма неполную, субъективную и статичную информацию о нарушениях жизнедеятельности тестовых организмов [1–3].

А из объектов тестирования всё больший интерес вызывают эфирные масла (ЭфМ), получаемые из растительного сырья разны-

ми физико–химическими способами [4]. В частности, ЭфМ в настоящее время широко применяются в фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и других отраслях промышленности в качестве про- либо антимикробных, нормализующих (используемых в том числе при лечении различных нервных, сердечно–сосудистых, диабетических, пищеварительных и иных заболеваний), консервирующих, антиоксидантных, ароматизирующих, вкусовых и иных видов добавок [1–8].

В связи с вышесказанным, целью настоящего исследования стала разработка экспрессной и объективной инструментальной методики оценки про- и антибиотических свойств, а также микробиологической контаминированности различной фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и иной продукции; с последующим анализом при помощи разработанной методики влияния на динамику жизнедеятельности микробиоты человека различных ЭфМ.

Материал и методы

В качестве объектов исследования в настоящей работе были взяты ЭфМ, полученные из следующих видов растительного сырья: хвоя ели обыкновенной (*Picea abies*) (№ 1), хвоя сосны обыкновенной (*Pinus sylvestris*) (№ 2), хвоя пихты сибирской (*Abies sibirica*) (№ 3), хвоя и семена кедра

сибирского (сосна сибирская кедровая, *Pinus sibirica*) (№ 4) и (№ 5) соответственно, хвоя кедра атласского (*Cedrus atlantica*) (№6), ягоды можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis*) (№ 7), листья кипариса вечнозелёного (*Cupressus sempervirens*) (№ 8), листья туи западной (*Thuja occidentalis*) (№ 9), листья эвкалипта шаровидного (*Eucalyptus globulus*) (№ 10).

При этом указанные ЭФМ были закуплены у таких крупных российских их производителей, как *Mirrolla* (<https://mirrolla.ru>), *Botanika* (<https://botavikos.ru>) и *Oleos* (<https://oleos-info.ru>). Причём при наличии у этих компаний ЭФМ, получаемых из «одинаковых» видов растительного сырья (в полной мере одинаковым можно считать только сырьё, собранное в одном месте и в одно время – а у разных компаний эти параметры, естественно, были разными), предпочтение отдавалось компаниям, стоящим в начале указанного списка (т.е. *Mirrolla* имела преимущество перед *Botanika*, а последняя перед *Oleos*).

А для анализа влияния разных концентраций этих ЭФМ на динамику жизнедеятельности микроорганизмов, исходя из результатов уже имевшихся авторских работ по различным способам инструментального биотестирования [9–15], была разработана следующая методика.

Все тесты проводились в 4 повторностях, перед началом каждой из которых готовилась питательная среда (ПС), представлявшая собой стерильный водный раствор с рН $7,2 \pm 0,2$, содержащий 20 г/л белкового гидролизата + 5 г/л глюкозы + 2 г/л NaCl. При этом наличие глюкозы ускорило начальное развитие ТМ, обеспечивая большую экспрессность анализа. Затем указанная ПС засеивалась *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (которые были выбраны в качестве типичных представителей условно патогенной микрофлоры, присутствующей в человеческом организме) и инкубировалась при $37 \pm 0,1$ °С без перемешивания, пока содержание клеток тестовых микроорганизмов (ТМ) в ней не достигало примерно $5 \cdot 10^6$ кл/мл (что удостоверялось нефелометрическим способом по бактериальному стандарту мутности).

Далее, полученная тестовая среда (ТС, отличающаяся от исходной ПС наличием в ней значительного количества жизнеспособных ТМ) разливалась по тестовым

измерительным ёмкостям (ИЕ), в каждую из которых предварительно добавлялось (по три ИЕ в параллель) количество заданного ЭФМ, необходимое для достижения заданной его концентрации в ТС. При этом в качестве контроля использовали ТС без ЭФМ («контроль-1») и растворы с заданными концентрациями каждого из ЭФМ в стерильной ПС («контроль-2»), также помещённые в ИЕ в трёх повторностях.

Затем как тестовые, так и все контрольные ИЕ инкубировались без перемешивания при $37 \pm 0,1$ °С в течение 6 ч. И во время этого инкубирования у ТС, содержащихся в каждой из ИЕ, с интервалом 2 ч осуществлялась регистрация рН, редокс потенциала (E , мВ) и удельной, линейной, низкочастотной электропроводности (X , мСм/см). При этом значения рН и E регистрировались с помощью иономера «Эксперт-001» (РФ) с комбинированными электродами «ЭСК-10601/7» и «ЭРП-105», соответственно. Тогда как значения X регистрировалась с помощью кондуктометра «Эксперт-002» с датчиком «УЭП-П-С», работающим на частоте 1,6 кГц.

После чего общие степени активирования (+) либо ингибирования (–) жизнедеятельности ТМ заданными концентрациями ТО после k часов их совместного инкубирования в ТС рассчитывались по формуле:

$$\varepsilon_{V,k} = (\varepsilon_{pH,k} + 0,7\varepsilon_{E,k} + 0,7\varepsilon_{X,k}) / 2,4 \quad (1)$$

При этом величины $\varepsilon_{pH,k}$, $\varepsilon_{E,k}$ и $\varepsilon_{X,k}$ определялись отдельно по результатам измерений значений рН, E и X у ТС, содержащихся в ИЕ, в ходе инкубации этих ИЕ по формуле

$$\varepsilon_{i,k} = 100 \times (\Delta Y_{i,k} - \Delta Y_{c,i,k}) / \Delta Y_{c,i,k} \quad (2)$$

Индекс i показывает измерения по какому параметру (рН, E или X) учитывались в формуле 2 (например $\varepsilon_{pH,k} = 100 \times (\Delta Y_{pH,k} - \Delta Y_{c,pH,k}) / \Delta Y_{c,pH,k}$).

Величины $\Delta Y_{i,k}$ и $\Delta Y_{c,i,k}$ определялись как усреднённые по выборке из N образцов с одинаковыми концентрациями ЭФМ, приготовленных одинаковым способом из одного вида сырья (в нашем случае $N = 3 \cdot 4 = 12$) изменения значений i -параметра ТС (рН, E или X), произошедшие за k часов от начала инкубирования этой ТС в присутствии заданной концентрации ТО (ΔY_i , наблюдаемое в тестовых ИЕ) либо в отсутствие ТО (ΔY_c , наблюдаемое в «контроле-1»). Например

$\Delta Y_{pH,2} = pH_{T,2} - pH_{T,0}$, а $\Delta Y_{c_{X,4}} = X_{C,4} - X_{C,0}$ (где $pH_{T,0}$ – значение pH среды в тестовой ИЕ в начале её инкубирования, $pH_{T,2}$ – значение pH среды в тестовой ИЕ через 2 ч после начала её инкубирования, $X_{C,0}$ – значение X среды в «контроле-1» в начале инкубирования, $X_{C,4}$ – значение X среды в «контроле-1» через 4 ч после начала инкубирования) и т.д.

При этом ошибка определения каждой из усреднённых величин $\varepsilon_{pH,k}$, $\varepsilon_{E,k}$ и $\varepsilon_{X,k}$ рассчитывалась стандартным образом [16–18], как $\Delta \varepsilon_Y = t_{\alpha, N-1} \sigma_Y$, с использованием критерия Стьюдента ($t_{\alpha, N-1}$ для уровня достоверности $\alpha = 0,95$ и числа степеней свободы $N-1$), математического ожидания ($\varepsilon_{Y,S} = \sum \varepsilon_{Y,i} / N$) и его дисперсии ($\sigma_Y = [\sum (\varepsilon_{Y,i} - \varepsilon_{Y,S})^2 / (N-1)]^{1/2}$). После чего полученные значения $\Delta \varepsilon_{pH,k}$, $\Delta \varepsilon_{E,k}$ и $\Delta \varepsilon_{X,k}$ суммировались для величины $\varepsilon_{V,k}$ по стандартной формуле $\Delta z(x_i) = \sum_i (\Delta x_i \delta z / \delta x_i)$ [16–18], исходя из которой $\Delta \varepsilon_{V,k} = (\Delta \varepsilon_{pH,k} + 0,7 \Delta \varepsilon_{E,k} + 0,7 \Delta \varepsilon_{X,k}) / 2,4$.

Величина $\varepsilon_{V,k}$ показывала на сколько % ускорялось либо замедлялось преобразование ТМ катаболитов, присутствующих в ТС, в анаболиты после k часов их инкубации при заданной температуре в присутствии заданной концентрации заданного ЭФМ по сравнению с теми же процессами, осуществляемыми теми же ТМ в той же ТС в отсутствие ЭФМ.

Правомерность объединения в ε_V величин ε_{pH} , ε_E и ε_X можно объяснить тем, что каждая из этих величин независимо нормировалась на контрольные значения определяющего её показателя и, таким образом, единообразно (в % по отношению к контролю) отражала изменение метаболизма ТМ в присутствии ТО, в то же время несколько по-разному характеризую это изменение (поскольку изменение pH, E и X в ТС обуславливали разные метаболические процессы, осуществляемые присутствующими там ТМ). В результате чего, суммарная величина ε_V более информативно и адекватно характеризовала изменения метаболической активности ТМ, чем каждая из величин ε_{pH} , ε_E и ε_X по отдельности.

Последнее подтверждается тем, что для величин ε_V имела место 90 % достоверная корреляция с величинами ε_S , определяемыми для тех же концентраций тех же ЭФМ по формуле, аналогичной 2, но с применением стандартной методики [1–3] предусматривающей

подсчёт колоний ТМ, выросших после 24 ч их инкубации при 37 °С на плотной ПС (имеющей тот же состав, что и использовавшаяся нами жидкая ПС, но с добавлением 20 г/л микробиологического агар-агара) в присутствии и в отсутствие ТО. Тогда как для величин ε_{pH} , ε_E и ε_X имела место лишь 70–80 % достоверная корреляция с величинами ε_S .

Кроме того, с помощью представленной здесь методики может быть оценена микробиологическая контаминированность (C_M) ТО. При этом C_M может быть рассчитана по формулам, аналогичным 1 и 2, но где ΔY будет определяться не для тестовых, а для контрольных-1 ИЕ, а ΔY_c будет определяться для контрольных-2 ИЕ, содержащих ТЭ в стерильной ПС. После чего полученное значение C_M^* следует умножить на калибровочный коэффициент, определяемый предварительно на основании сравнения результатов, полученных с помощью описанной выше методики, с результатами, полученными для тех же концентраций тех же ТЭ с помощью стандартной методики микробиологического тестирования. При этом C_M будет показывать сколько жизнеспособных микроорганизмов исходно присутствовало в ТО (причем, если вместо «общенакопительной» ПС, использованной в этой работе, ТО инкубировать в селективных ПС, то указанным выше способом можно определять контаминированность ТО не только общую, но и применительно к отдельным видам и штаммам микроорганизмов).

Результаты и обсуждение

Наиболее интересные данные, полученные описанным выше способом, представлены в табл. 1, исходя из которой можно сделать следующие выводы. В соответствии со сказанным в предыдущем разделе, пролонгированную (долгосрочную) антимицробную активность ТО мы оценивали по величине $\varepsilon_{V,6}$, определяемой через 6 ч инкубации ТС с ТМ в присутствии ЭФМ. При этом в порядке убывания $\varepsilon_{V,6}$ (характеризующего, по нашим оценкам, увеличение антибиотической активности ТО) исследованные нами ЭФМ можно было упорядочить следующим образом, где в скобках после номера сырья, использованного для приготовления ЭФМ (см. «Материал и методы»), указаны соответствующие ему значения $\varepsilon_{V,6}$ (см. таблицу):

$\epsilon_{V,k}$ (%), определявшиеся через 2, 4 и 6 ч инкубирования *Staphylococcus aureus* в присутствии разных количеств различных «эфирных масел»

	№ сырья									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Концентрация эфирных масел 1 об.%										
$\epsilon_{V,2}$, %	-79	-72	-86	-74	-77	-87	-75	-98	-92	-96
$\epsilon_{V,4}$, %	-74	-65	-76	-67	-74	-77	-65	-88	-87	-88
$\epsilon_{V,6}$, %	-68	-61	-72	-64	-70	-66	-58	-76	-80	-78
Концентрация эфирных масел 0,5 об.%										
$\epsilon_{V,2}$, %	-61	-53	-56	-55	-59	-45	-31	-58	-68	-77
$\epsilon_{V,4}$, %	-46	-52	-50	-46	-54	-41	-33	-54	-62	-62
$\epsilon_{V,6}$, %	-39	-36	-46	-37	-48	-37	-30	-50	-55	-53
Концентрация эфирных масел 0,3 об.%										
$\epsilon_{V,2}$, %	-39	-31	-41	-33	-39	-39	-24	-43	-45	-51
$\epsilon_{V,4}$, %	-35	-28	-37	-30	-36	-30	-26	-40	-40	-40
$\epsilon_{V,6}$, %	-29	-25	-31	-28	-32	-25	-22	-35	-36	-36
Концентрация эфирных масел 0,1 об.%										
$\epsilon_{V,2}$, %	-28	-20	-28	-25	-28	-22	-17	-22	-30	-28
$\epsilon_{V,4}$, %	-25	-22	-23	-22	-24	-19	-18	-25	-25	-22
$\epsilon_{V,6}$, %	-19	-18	-20	-19	-22	-18	-16	-22	-23	-22

Примечание. Методику определения $\epsilon_{V,k}$, а также соответствие № 1–10 видам сырья, использованного для приготовления эфирных масел см. в разделе «Материал и методы». Относительная ошибка определения ϵ_V для всех указанных в таблице значений находилась в диапазоне от 10 до 20%.

« №9 (-80) > №10 (-78) > №8 (-76) >> №3 (-72) > №5 (-70) > №1 (-68) > №6 (-66) > №4 (-64) > №2 (-61) > №7 (-58) » (для 1 об.% ЭфМ);

« №9 (-55) > №10 (-53) > №8 (-50) > №5 (-48) > №3 (-46) >>> №1 (-39) > №4 (-37) ≈ №6 (-37) > №2 (-36) >>> №7 (-30) » (для 0,5 об.% ЭфМ);

« №9 (-36) ≈ №10 (-36) > №8 (-35) >> №5 (-32) > №3 (-31) > №1 (-29) > №4 (-28) >> №2 (-25) ≈ №6 (-25) >> №7 (-22) » (для 0,3 об.% ЭфМ);

« №9 (-23) > №5 (-22) ≈ №8 (-22) ≈ №10 (-22) > №3 (-20) > №1 (-19) ≈ №4 (-19) > №2 (-18) ≈ №6 (-18) > №7 (-16) » (для 0,1 об.% ЭфМ).

Отсюда видно, что среди исследованных ЭфМ наиболее активные пролонгированные антимикробные свойства в отношении ТМ (количественно характеризующиеся в табл.1 величиной $\epsilon_{V,6}$) проявили ЭфМ, полученные из листьев туи западной (№ 9), эвкалипта шаровидного (№ 10) и кипариса

вечнозелёного (№ 8). Начальная (краткосрочная) антимикробная активность ЭфМ (количественно характеризуемая в таблице величиной $\epsilon_{V,2}$, определяемой через 2 ч инкубации ТМ в присутствии ТО) в большинстве случаев была достоверно больше их пролонгированной биологической активности. В то время как среднесрочная (количественно характеризуемая в табл.1 величиной $\epsilon_{V,4}$, определяемой через 4 ч инкубации ТМ в присутствии ТО) антимикробная активность ЭфМ (количественно характеризуемая в таблице величиной $\epsilon_{V,4}$, определяемой через 4 ч инкубации ТМ в присутствии ТО) в большинстве случаев была промежуточной по величине между $\epsilon_{V,2}$ и $\epsilon_{V,6}$ тех же ЭфМ и лишь иногда (как например в случае ЭфМ № 7 в концентрациях ниже 0,5 об.%, а также ЭфМ № 2 и № 8 в концентрациях 0,1 об.%) превышала как $\epsilon_{V,2}$, так и $\epsilon_{V,6}$ тех же ЭфМ.

Заключение

Таким образом, мы убедились что с помощью представленной в настоящей работе методики биотестирования можно значительно более экспрессно (в течение нескольких часов, а не суток), объективно (за счёт уменьшения роли субъективного человеческого фактора при замене в процессе измерений визуальных методов на инструментальные) и информативно, чем при использовании стандартных микробиологических методов, оценивать влияние на динамику жизненной активности ТМ различных образцов пищевой, кормовой, фармацевтической, косметической и иной продукции (в том числе включающей различные растительные экстракты), а также исходную микробиологическую контаминированность ТО (причем, при необходимости, не только общую, но и применительно к отдельным видам и штаммам микроорганизмов). При этом большая информативность представленной методики достигается за счёт того, что, во-первых, инструментальные способы измерения чувствительней визуальных (применяемых в стандартных микробиологических методах). Во-вторых, представленная методика даёт возможность оценивать динамику изменения жизненной активности ТМ на множестве произвольно выбираемых временных отрезков (в отличие от стандартных процедур, где измерения производятся лишь один раз, в конце периода инкубации

ТО). В-третьих, представленная методика предполагает оценку изменения жизненной активности ТМ сразу по нескольким независимым показателям (таким как рН, редокс-потенциал и электропроводность ТС), а не только по одному (мутности ТС, числу колоний ТМ или величине зоны задержки их роста), как в случае применения стандартных микробиологических методик. Кроме того, представленная здесь методика существенно менее материалоемка и трудоёмка по сравнению с аналогичными стандартными микробиологическими методами, а также даёт гораздо больше возможностей для автоматизации процесса анализа.

Всё это делает представленную методику существенно более доступной для массового применения, чем ранее используемые стан-

дартные методы микробиологического тестирования образцов различной продукции. Последнее же является весьма актуальным в свете того, что одним из важных условий обеспечения должного уровня безопасности и качества жизни людей является не только своевременное и качественное тестирование про- и антибиотических свойств новой фармацевтической, косметической, пищевой, кормовой и иной продукции, а также отдельных ингредиентов и добавок к ней, но и постоянный широкий мониторинг про- и антибиотических свойств уже допущенной к массовому употреблению продукции с целью выявления недоброкачественных, либо успевших до окончательной реализации испортиться или претерпеть химическое или биологическое заражение её образцов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sutherland J., Miles M., Hedderley D., Li J., Devoy S., Sutton K., Lauren D. Invitro effects of food extracts on selected probiotic and pathogenic bacteria. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009; 60(8): 717–27. <https://doi.org/10.3109/09637480802165650>
- Das S., Anjeza C., Mandal S. Synergistic or additive antimicrobial activities of Indian spice and herbal extracts against pathogenic, probiotic and food-spoiler microorganisms. *International Food Research Journal*. 2012; 19(3): 1185–91.
- Al-Zubairi A., Al-Mamary M.A., Al-Ghasani E. The antibacterial, antifungal, and antioxidant activities of essential oil from different aromatic plants. *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2017; 6(9): 224–33. <https://garj.org/garjmms>
- Rodino S., Butu M. Functional and Medicinal Beverages. Volume 11: The Science of Beverages. *Academic Press*. 2019: 73–108. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816397-9.00003-0>
- Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. Biological effects of essential oils – a review. *Food and chemical toxicology*. 2008; 46(2): 446–75. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>
- Sutherland J., Miles M., Hedderley D., Li J., Devoy S., Sutton K., Lauren D. Invitro effects of food extracts on selected probiotic and pathogenic bacteria. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009; 60(8): 717–727. <https://doi.org/10.3109/09637480802165650>
- Donsi F., Ferrari G. Essential oil nanoemulsions as antimicrobial agents in food. *Journal of Biotechnology*. 2016; 233: 106–20. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.07.005>
- Ju J., Xie Y., Guo Y., Cheng Y., Qian H., Yao W. Application of edible coating with essential oil in food preservation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019; 59(15): 2467–80. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1456402>
- Sibirteev V.S. Study of applicability of the bifunctional system "Ethidium bromide + Hoechst-33258" for DNA analysis. *Biochemistry (Moscow)*. 2005; 70(4): 449–57. <https://doi.org/10.1007/s10541-005-0136-x>
- Sibirteev V.S. Fluorescent DNA probes: study of mechanisms of changes in spectral properties and features of practical application. *Biochemistry (Moscow)*. 2007; 72(8): 887–900.
- Sibirteev V.S., Naumov I.A., Kuprina E.E., Olekhovich R.O. Use of impedance biotesting to assess the actions of pharmaceutical compounds on the growth of microorganisms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016; 50(7): 481–5. <https://doi.org/10.1007/s11094-016-1473-3>
- Sibirteev V.S. Biological test methods based on fluorometric genome analysis. *Journal of Optical Technology*. 2017; 84(11): 787–91. <https://doi.org/10.1364/JOT.84.000787>
- Sibirteev V.S., Maslova A.Yu. Complex research of E.coli vital activity dynamics in presence of transition metal ions. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. 2019; 19(2): 236–41. <https://doi.org/10.17586/2226-1494-2019-19-2-236-241>
- Sibirteev V.S., Uspenskaya M.V., Garabadgiu A.V., Shvets V.I. An integrated method of instrumental microbiotesting of environmental safety of various products, wastes, and territories. *Reports of Biological Sciences*. 2019; 485(1): 59–61. <https://doi.org/10.1134/S001249661902011X>
- Sibirteev V.S., Garabadgiu A.V., Shvets V.I. New technique for integrated photo-fluorescence microbiotesting. *Reports of Biological Sciences*. 2019; 489(6): 196–9. <https://doi.org/10.1134/S0012496619060103>
- Korn G., Korn T. *Mathematical Handbook for Scientists and Engineers. Definitions, Theorems and Formulas for Reference and Review*. McGraw_Hill Book Company. 1968.
- Johnson K., Jeffi V. *Numerical Methods in Chemistry*. Cambridge University Press, New York. 1983.
- Sibirteev V.S. Analysis of benzo[a]pyrene deactivation mechanisms in rats. *Biochemistry (Moscow)*. 2006; 71(1): 90–8. <https://doi.org/10.1134/S0006297906010147>

ОБ АВТОРАХ:

Сибирцев Владимир Станиславович (Sibirteev Vladimir Stanislavovich), кандидат химических наук, доцент, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0829-5213>. E-mail: vs1969@mail.ru

Нечипоренко Ульяна Юрьевна (Nechiporenko Ulyana Yuryevna), младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4102-1129>. E-mail: unechiporenko@yandex.ru

Кабанов Владимир Леонидович (Kabanov Vladimir Leonidovich), младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9085-2984>. E-mail: kabanof_v@yahoo.com

Кукун Михаил Юрьевич (Kukin Mikhail Yuryevich), кандидат технических наук, научный сотрудник, НИИ хлебопекарной промышленности, г. Санкт-Петербург. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1722-4644>. E-mail: mk-1980_2@mail.ru

Иванова Марина Константиновна (Ivanova Marina Konstantinovna), доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гигиены, г. Ижевск. E-mail: sokol0872@rambler.ru

Бакшаева Анна Николаевна (Bakshaeva Anna Nikolaevna), ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач Центра ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: bakshaevaanna@yandex.ru

Кузнецова Елена Петровна (Kuznetsova Elena Petrovna), доктор медицинских наук, доцент, заведующая Центром ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: doctorfamily@mail.ru

Осипова Елена Валерьевна (Osipova Elena Valer'evna), кандидат медицинских наук, заведующая Медико-генетической консультацией БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: zavtmgk@rkb1.udm.ru

Михайлова Елена Витальевна (Mikhajlova Elena Vital'evna), врач клинико-лабораторной диагностики БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени Сергея Григорьевича Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: lepor777@mail.ru

Костромитина Екатерина Валерьевна (Kostromitina Ekaterina Valer'evna), эмбриолог Центра ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: katyshak@mail.ru

**НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ
ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ**

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Иванова М.К.¹, Бакшаева А.Н.^{1,2}, Кузнецова Е.П.², Осипова Е.В.^{1,2}, Михайлова Е.В.³, Костромитина Е.В.²**Внутриутробное развитие плода в условиях
нефтяного техногенеза**¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, 426034, г. Ижевск, Российская Федерация;²БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 426039, г. Ижевск, Российская Федерация;³БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени Сергея Григорьевича Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 426009, г. Ижевск, Российская Федерация

Введение. Нефтедобывающая отрасль является лидером по отрицательному влиянию на все сферы окружающей природной среды. Загрязняя атмосферный воздух, почву, поверхностные и подземные воды, процессы нефтедобычи подвергают опасному воздействию ксенобиотиков проживающее на прилегающей территории население. Репродуктивная система является наиболее чувствительной к экологическому неблагополучию.

Цель исследования — выявить особенности внутриутробного развития эмбрионов и плодов женщин, проживающих на территории нефтяного техногенеза в сравнении с эмбрионами и плодами женщин, проживающих на территории с его отсутствием.

Материал и методы. Сравнительная оценка частоты дефектов бластогенеза в изучаемых группах проведена в результате анализа эмбриологических протоколов женщин, получавших лечение бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий. С целью оценки частоты и структуры дефектов эмбриогенеза и фетогенеза проведен анализ случаев врождённых аномалий развития, по данным первичной медицинской документации Медико-генетической консультации. Выявление различий в развитии эмбрионов определялось по χ^2 критерию согласия Пирсона. Оценка статистически значимых различий показателей при исследовании частоты и структуры врождённых аномалий у плодов, выявленных при ультразвуковом исследовании и у новорождённых детей, структуры факторов, воздействовавших на мать во время беременности, способных привести к развитию врождённых аномалий и осложнений течения беременности, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты. Выявлены дефекты дробления и бластуляции эмбрионов женщин группы наблюдения. Установлено, что частота рождения детей с врождёнными аномалиями на территориях нефтяного техногенеза статистически значимо выше, чем на территориях с его отсутствием. В группе наблюдения статистически значимо чаще встречаются врождённые аномалии дыхательной системы, выявленные при ультразвуковом исследовании плода, врождённые аномалии половых органов, органов мочевыделительной, костно-мышечной систем, множественные пороки развития, выявленные антенатально.

Ключевые слова: нефтяной техногенез; ксенобиотики; бластопатии; эмбриопатии; врождённые пороки развития.

Для цитирования: Иванова М.К., Бакшаева А.Н., Кузнецова Е.П., Осипова Е.В., Михайлова Е.В., Костромитина Е.В. внутриутробное развитие плода в условиях нефтяного техногенеза. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 56-64. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-56-64>

Для корреспонденции: Бакшаева Анна Николаевна, ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач Центра ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», 42604, г. Ижевск. E-mail: bakshaevaanna@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 27 апреля 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Ivanova M.K.¹, Bakshaeva A.N.^{1,2}, Kuznetsova E.P.², Osipova E.V.^{1,2}, Mikhajlova E.V.³, Kostromitina E.V.²

Intrauterine development of fetus in the conditions of oil technogenesis

¹Izhevsk State Medical Academy, 426034, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation;²First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 426039, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation;³Republican Clinical Oncological Dispensary named after S.G. Primushko of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 426009, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

The oil industry is a leader in the negative impact on all areas of the natural environment. Polluting the atmospheric air, soil, surface and underground waters, oil production processes expose the population living in the adjacent territory to the dangerous effects of xenobiotics. The reproductive system is the most sensitive to environmental problems.

The aim of the study was to identify the features of the intrauterine development of fetuses of women living in the territory of oil technogenesis in comparison with the fetuses of women living in a territory without it. A comparative assessment of the frequency of blastogenesis defects in the studied groups was carried out as a result of the analysis of embryological protocols of women who received infertility treatment using methods of assisted reproductive technologies. In order to assess the frequency and structure of defects in embryogenesis and fetogenesis, an analysis of cases of congenital malformations was carried out according to the data of the primary medical documentation of the Medical Genetic Consultation.

The identification of differences in the development of embryos was determined by the Pearson agreement criterion. Assessment of statistically significant differences in indicators in the study of the frequency and structure of congenital anomalies in fetuses identified by ultrasound and in newborns, the structure of factors that influenced the mother during pregnancy, which could lead to the development of congenital anomalies and complications of the course of pregnancy, was carried out using *t*-Student's criterion.

Defects of cleavage and blastulation of embryos of women in the observation group were revealed. It was found that the frequency of birth of children with congenital anomalies in the territories of oil technogenesis is statistically significantly higher than in the territories without it. In the observation group, congenital anomalies of the respiratory system detected by ultrasound examination of the fetus, congenital anomalies of the genitals, urinary organs, musculoskeletal systems, multiple malformations revealed antenatally are statistically significantly more common.

Keywords: oil technogenesis; xenobiotics; blastopathies; embryopathies; congenital malformation.

For citation: Ivanova M.K., Bakshaeva A.N., Kuznetsova E.P., Osipova E.V., Mikhajlova E.V., Kostromitina E.V. Intrauterine development of fetus in the conditions of oil technogenesis. *Toksikologicheskij vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 56-64. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-56-64> (In Russian)

For correspondence: Anna N. Bakshaeva, assistant of the Department of Hygiene of the Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of the IVF and Reproduction Center of the First Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, 42604, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation. E-mail: bakshaevaanna@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 27, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Введение

Нефтяной комплекс России включает в себя более 120 тыс. добывающих скважин, 50 тыс. км магистральных нефтепроводов, другие производственные объекты и представляет опасность загрязнения окружающей среды. По уровню отрицательного воздействия на окружающую природную среду нефтедобывающее производство занимает

одно из первых мест, влияя на атмосферный воздух, поверхностные и подземные воды и почвенный покров [1].

Источниками (путями) загрязнения окружающей среды, связанными с добычей нефти являются:

1. Летучие соединения, в том числе оксид углерода, серосодержащие газы, метиловый спирт, окись азота, двуокись азота, альдегиды, бенз(а)пирен и другие арома-

тические углеводороды, синтетические поверхностно-активные вещества и химические элементы, в том числе тяжёлые металлы, образующиеся при сжигании попутного нефтяного газа на факельных установках. При этом 65% продуктов загрязнения рассеиваются в атмосфере, 20% — поступают в водные бассейны, 15% — в почву [2].

2. Собственно нефть и нефтепродукты, теряемые в результате аварийных ситуаций, объём которых составляет 17–20 млн т ежегодно, что составляет около 7% объёмов нефтедобычи [3].

3. Подземные (грунтовые и артезианские) воды, загрязнённые химическими реагентами, поверхностно-активными веществами и нефтепродуктами вследствие неудовлетворительного состояния скважин, при потребности больших объёмов воды для технологических, транспортных, хозяйственно-бытовых нужд в процессе разведки, бурения, добычи, подготовки, транспортировки и хранения нефти [4, 5].

Нейтрализация стоков механическим разбавлением за счёт атмосферных осадков и поверхностных вод приводит к выносу ксенобиотиков с конкретной ландшафтной зоны, в результате чего последние аккумулируются в биологических объектах, донных отложениях, грунтах. Ненормированное использование больших объёмов пресных вод для технологических нужд приводит к тотальному загрязнению водных объектов. Ксенобиотики накапливаются растениями и далее по трофическим цепям попадают в организм человека [3].

При интоксикации тяжёлыми металлами наблюдается угнетение гонадотропной активности гипофиза, снижение синтеза стероидных гормонов и рецепторных белков, что приводит к нарушению ово- и сперматогенеза [6, 7]. Установлено, что женщины более чувствительны к воздействию химических веществ, чем мужчины, что проявляется более тяжёлым и стойким нарушением специфических функций женского организма. Например, бензол легко проникает в матку через плаценту к плоду и, обладая тератогенным действием, может стать причиной самопроизвольного аборта. Фенол и его производные (формальдегид, хлоропрен) отрицательно влияют на процесс имплантации [8]. Лабораторно подтверждено влияние 23 химических веществ, связанных с добычей нефти, на организм

крыс, что проявилось снижением уровня гормонов гипофиза, увеличением массы тела, нарушением развития фолликулов яичников и изменением веса органов матки и яичников для самок, увеличением массы яичек, сывороточного тестостерона, массы тела и снижением количества сперматозоидов у самцов [9, 10].

В настоящее время известно более 600 химических веществ, оказывающих воздействие на репродуктивную и нейроэндокринную систему женщины, способных проникать через плацентарный барьер и отрицательно влиять на развитие плода, среди них наиболее опасны тяжёлые металлы и нефтепродукты [11]. Опасны вещества, оказывающие отдалённые последствия, влияющие на генетические структуры клеток, обладающие мутагенным и тератогенным действием, в том числе и в последующих поколениях [8, 12, 13].

Зародыш наиболее чувствителен к влиянию вредных факторов в критические периоды беременности, когда преобладают процессы активной клеточной и тканевой дифференцировки. Большинство беременностей при гаметопатиях (повреждениях половых клеток) заканчиваются абортom на сроке 3–4 нед беременности, при blastопатиях (патология blastоцисты, зародыша в течении первых 15 дней развития) часто возникает анэмбриония (состояние пустого зародышевого мешка). Эмбриопатии (повреждение эмбриона) могут привести к развитию врождённых пороков развития (ВПР), задержке роста или гибели зародыша [8]. Описанные особенности нефтедобычи вносят свой вклад в депопуляционные процессы в связи с тем, что репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных к экологическому неблагополучию [12, 13].

Цель исследования — оценка особенностей процессов оплодотворения эмбрио- и фетогенеза плодов женщин, проживающих в районах нефтяного техногенеза и с его воздействием.

Материал и методы

По данным исследователей нефтедобывающего комплекса Удмуртской Республики [12, 14], выделены территории нефтяного техногенеза (Воткинский, Игринский, Каракулинский, Шарканский, Якшур-Бодьинский районы), в промыш-

ленных выбросах которых преимущественно содержатся углеводороды, взвешенные вещества, метан, бензол, толуол, ксилол, бенз(а)пирен, и территории с отсутствием нефтяного техногенеза (Алнашский, Селтинский, Сюрсинский, Юкаменский, Ярский районы). Группами наблюдения и сравнения явились женщины фертильного возраста, проживающие на территориях нефтяного техногенеза и с его отсутствием, соответственно.

Сравнительная оценка частоты дефектов бластогенеза (образование многоклеточного зародыша) в изучаемых группах проведена в результате анализа эмбриологических протоколов женщин, получавших лечение бесплодия с применением методов вспомогательных репродуктивных технологий (далее – ВРТ) в Центре экстракорпорального оплодотворения и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики» (далее – БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР») в период с 2014 по 2017 г. В группу наблюдения включено 70 протоколов применения ВРТ, в группу сравнения – 22 протокола, что составляло генеральную совокупность за вышеуказанный период. Средний возраст исследуемых женщин составил в группе наблюдения $32,5 \pm 4,3$ лет, в группе сравнения – $33,4 \pm 4,9$ лет. Как в группе наблюдения, так и в группе сравнения большинство женщин страдали бесплодием трубного происхождения: 77,6 и 80,0% соответственно. Оценка развития эмбрионов проводилась путём динамического наблюдения при переходе эмбрионов от одной стадии к другой в течение пяти дней и выражалась в процентах (процент оплодотворения, дробления, морулизации, бластуляции). Полученные бластоцисты разделены на три группы (согласно классификации Д. Гарднера): бластоцисты отличного и хорошего качества, бластоцисты неудовлетворительного качества, а также ранние бластоцисты, которые на момент оценки врачом-эмбриологом невозможно было отнести к какой-либо группе и прогноз их развития оставался неопределённым.

С целью оценки частоты и структуры дефектов эмбриогенеза (развитие и формирование эмбриона) и фетогенеза (дифференцировка и созревание тканей плода) проведен анализ 1184 случаев врождённых анома-

лий развития, выявленных при ультразвуковом исследовании в рамках пренатального скрининга, по данным первичной медицинской документации Медико-генетической консультации БУЗ УР «Первая РКБ МЗ УР» (журналы регистрации врождённых пороков развития без прерывания и с прерыванием беременности, всего 20 единиц). Группу наблюдения составили 177, группу сравнения – 46 случаев беременностей с выявленными врождёнными аномалиями (генеральная совокупность за 2014–2018 гг. в изучаемых районах). Средний возраст женщин группы наблюдения составил $28,9 \pm 6,6$ лет, группы сравнения – $26,3 \pm 6,5$. Анализ исходов предыдущих беременностей женщин обеих групп не выявил статистически значимых различий по числу медицинских аборт (26,6 и 15,2%, $p = 0,07$), плодовых потерь в результате неразвивающихся беременностей, самопроизвольных абортов, внематочных беременностей (21,5 и 24,0%, $p = 0,73$). Установлено, что в группе наблюдения беременность статистически значимо реже ($p = 0,01$) протекала на фоне вирусных инфекций, передающихся воздушно-капельным путём: 2,3% женщин в группе наблюдения и 8,7% в группе сравнения. Отягощённая наследственность (ВПР у родителей, ранее рождённых детей, близких родственников) отмечены в 3,4% случаев в группе наблюдения и в 6,5% – в группе сравнения, $p = 0,16$.

Проведён анализ 259 извещений (генеральная совокупность в десяти изучаемых районах) на ребёнка с врождёнными пороками развития (форма №025-11/у-98) за 2014–2018 гг. Критерии включения: территория проживания беременной женщины в пределах десяти изучаемых районов, срок родоразрешения – 22 нед и более. В группу наблюдения включено 208 извещений, в группу сравнения – 51. Средний возраст женщин в группе наблюдения составил $28,7 \pm 6,2$ лет, в группе сравнения – $28,5 \pm 6,4$ года. Изучаемые группы не имели статистически значимых различий по сроку прекращения трудовой деятельности в связи с беременностью и родами, который в группе наблюдения составлял $27,4 \pm 5,4$, в группе сравнения – $26,5 \pm 5,7$ нед, $p = 0,78$.

Выявление различий в развитии эмбрионов определялось по критерию согласия Пирсона (χ^2). При изучении частоты врождённых аномалий у плодов, выявленных

Таблица 1

Поэтапная оценка развития эмбрионов в группах наблюдения и сравнения, % от числа эмбрионов в предыдущую стадию, абсолютные числа

Стадия развития эмбриона	Эмбрионы в группе районов:				p
	нефтяного техногенеза		с отсутствием нефтяного техногенеза		
	абс.	%	абс.	%	
Получено ооцитов	411	100	118	100	–
Оплодотворение	357	86,86	101	85,59	0,722
Дробление	341	95,52	101	100	0,031
Морулизация *	217	63,64	63	62,38	0,818
Бластуляция **	126	58,06	46	73,02	0,032

Примечание. * – число эмбрионов, достигших стадии многоклеточного зародыша (морулы), от числа дробившихся; ** – число эмбрионов, достигших стадии многоклеточного зародыша, способного к имплантации (бластоцисты), от числа морул.

при ультразвуковом исследовании и у новорождённых детей, использовались статистические методы обработки информации, включавшие в себя вычисление средних величин (*M*), определение их ошибок ($\pm m$), расчёт интенсивных и экстенсивных показателей. Для изучения структуры факторов, воздействовавших на мать во время беременности, способных привести к развитию врождённых аномалий и осложнений течения беременности, использовался расчёт экстенсивного показателя. Оценка статистически значимых различий показателей в данной части исследования проводилась с использованием *t*-критерия Стьюдента. Выявленные различия показателей принимали за статистически значимые при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе эмбриологических протоколов установлено, что доля дробившихся ооцитов и полученных бластоцист статистически значимо меньше в группе наблюдения (табл. 1).

В обеих группах преобладали бластоцисты высокого качества, перспективные для имплантации: их доля в группе наблюдения составила 59,5%, в группе сравнения – 50,0% (качество эмбрионов оценивалось без применения предимплантационной генетической диагностики). Доля эмбрионов, развитие которых не соответствовало временным

нормативам (отставание в делении) в группе наблюдения составила 30,4%, в группе сравнения – 42,9% ($p = 0,9$). В группе наблюдения 25,5% эмбрионов остановились в развитии (погибли), в группе сравнения – 27,7%, ($p = 0,7$).

По данным отчётной документации Медико-генетической консультации по учёту ВПР, выявленных при ультразвуковом исследовании, число ВПР в группе наблюдения составило 267 нозологических единиц (на 177 плодов), из них 42 (23,7%) случая отнесены к множественным врождённым порокам развития. В группе сравнения число ВПР составило 64 нозологические единицы (на 46 плодов), к категории «множественные врождённые пороки развития» отнесено 8 (17,4%) случаев. Частота ВПР, выявленных при ультразвуковом исследовании в группе наблюдения, составила $21,3 \pm 2,5$, в группе сравнения – $17,1 \pm 2,6$ на 1000 беременностей, ($p = 0,09$). Анализ динамики частоты ВПР за изучаемый период выявил рост на 45,5% (с 18,7 до 27,2 случаев на 1000 беременностей, $p = 0,035$) на территориях нефтяного техногенеза и на 75,5% (с 14,7 до 25,8, $p = 0,08$) на территориях с отсутствием нефтяного техногенеза.

В структуре ВПР в обеих исследуемых группах первые три ранговых места занимали ВПР нервной, костно-мышечной систем, системы кровообращения. Статистически значимые различия выявлены в группе ВПР органов дыхания ($p = 0,02$), частота которых была выше в группе наблюдения (табл. 2).

По данным извещений, на ребенка с ВПР (форма №025-11/у-98) проведён анализ факторов, воздействовавших во время беременности на мать, способных привести к развитию ВПР и осложнениям течения беременности. Выявлено отсутствие статистически значимых различий в исследуемых группах по частоте осложнений беременности как со стороны матери, так и со стороны плода, за исключением фактора внутриутробного инфицирования плода ($p=0,00006$), доля которого в контрольной группе составила 1,4%, в группе сравнения – 11,8% (табл. 3).

При изучении анамнеза выявлено, что вредные факторы производственной среды, образа жизни и инфекционные факторы могли воздействовать на 30,3% женщин группы наблюдения и 29,4% женщин группы сравнения, $p = 0,82$. Стоит отметить,

Таблица 2

Средняя частота развития, структура и абсолютные числа врождённых аномалий у плодов в группах наблюдения и сравнения, выявленных при ультразвуковом исследовании в 2014–2018 гг.

Вид врождённого порока развития	Территории нефтяного техногенеза		Территории с отсутствием нефтяного техногенеза		p
	частота на 1000 беременностей, (абсолютное число)	структура, %	частота на 1000 беременностей (абсолютное число)	структура, %	
Нервной системы	4,71 (n = 59)	22,10	3,46 (n = 13)	20,32	0,3
Глаза, уха, лица и шеи	0,16 (n = 2)	0,75	0,27 (n = 1)	1,56	0,7
Системы кровообращения	3,67 (n = 46)	17,22	2,67 (n = 10)	15,63	0,3
Органов дыхания	1,20 (n = 15)	5,62	0,27 (n = 1)	1,56	0,02
Расщелина губы и нёба	1,04 (n = 13)	4,87	2,13 (n = 8)	12,50	0,2
Органов пищеварения	0,56 (n = 7)	2,62	0,27 (n = 1)	1,56	0,4
Половых органов	0	0	0	0	–
Мочевыделительной системы	2,47 (n = 31)	11,61	2,42 (n = 9)	14,06	0,9
Костно-мышечной системы	3,83 (n = 48)	17,98	3,22 (n = 12)	18,75	0,6
Другие врождённые аномалии	0,16 (n = 2)	0,75	0	0	0,2
Хромосомные нарушения	2,71 (n = 34)	12,73	2,13 (n = 8)	12,50	0,5
Патология, не входящая в класс Q00–Q99: врождённые аномалии, деформации, хромосомные нарушения (опухоли, ультразвуковые маркеры)	0,80 (n = 10)	3,75	0,27 (n = 1)	1,56	0,2
Всего	21,31 (n = 267)	100,0	17,05 (n = 64)	100,0	0,12
Всего беременностей	(n = 12 528)	–	(n = 3752)	–	–

что 63,9% женщин в группе наблюдения не имели, а 6,3% женщин имели контакт с вредными факторами производственной среды во время беременности, в том числе 1,0% женщин с химическими тератогенами (смесь углеводородов: нефти, бензина и т.д.) вулканизационные газы шинного производства, 5,3% женщин – с биологическими тератогенами. В группе сравнения 70,5% женщин не имели контакта с неблагоприятными факторами производственной среды, одна (2,0%) женщина являлась сотрудницей лакокрасочного предприятия.

Анализ возможных тератогенных факторов выявил отсутствие статистически значимых различий в обеих группах. Преобладали биологические тератогенные факторы: цитомегаловирусная инфекция, хламидии, острые вирусные инфекции, вирус простого герпеса, микоплазмы, уреоплазмы (67,8% в группе наблюдения, 64,7% в группе сравнения). Химические тератогенные факторы, такие как никотин, алкоголь, лекарственные препараты, дезинфицирующие растворы, химические вещества, составили 30,0 и 29,4% соответственно. Редко встречались

физические факторы (рентгеновское излучение): 2,2 и 5,9%, соответственно.

Среди родившихся плодов живорождённые составили 93,3% в группе наблюдения и 94,1% в группе сравнения. Отягощённая наследственность по наличию ВПР у ближайших родственников выявлена в 8,7% в группе наблюдения и в 9,8% – в группе сравнения. Близкородственный брак отмечен в 1,9% случаев в группе наблюдения.

На территориях нефтяного техногенеза частота рождения детей с ВПР составляла $14,31 \pm 0,98$, на территориях с его отсутствием – $10,56 \pm 1,47$ на 1000 родившихся живыми и мертвыми ($p = 0,034$). В группе наблюдения за изучаемый период выявлен рост частоты рождения детей с ВПР на 16,5% (с 16,4 до 19,2), в то время как в группе сравнения зафиксирована убыль на 58,9% (с 12,4 до 5,1 на 1000 родившихся живыми и мёртвыми). Доля множественных пороков развития среди всех случаев рождения детей с ВПР в районах нефтедобычи ($13,46 \pm 2,37\%$ – 28 случаев из 208) статистически значимо больше ($p = 0,0002$), чем в районах с его отсутствием ($1,96 \pm 1,94\%$ – 1 случай из 51). Число ВПР

Таблица 3

Структура факторов, воздействовавших во время беременности, способных привести к развитию врождённых аномалий и осложнений течения беременности

Фактор	Территории нефтяного техногенеза		Территории с отсутствием нефтяного техногенеза		p
	абс.	%	абс.	%	
Анемия	60	28,85	19	37,25	0,2
Острая вирусная инфекция	48	23,08	6	11,76	0,1
Угроза прерывания беременности, угроза преждевременных родов	68	32,69	18	35,29	0,6
Вагинит	14	6,73	3	5,88	0,9
Цервицит	4	1,92	2	3,92	0,2
Носительство цитомегаловирусной инфекции	22	10,58	4	7,84	0,8
Носительство токсоплазменной инфекции	8	3,85	1	1,96	0,8
Хламидийная инфекция	7	3,37	1	1,96	0,9
Кандидозная инфекция	11	5,29	1	1,96	0,5
Маловодие	21	10,10	2	3,92	0,3
Хроническая плацентарная недостаточность	9	4,33	4	7,84	0,2
Преждевременное созревание плаценты	6	2,88	3	5,88	0,1
Задержка роста плода	2	0,96	2	3,92	0,03
Хроническая гипоксия плода	4	1,92	3	5,88	0,04
Внутриутробное инфицирование плода	3	1,44	6	11,76	0,00006
Преэклампсия	18	8,65	4	7,84	0,9
Инфекции мочевыводящих путей (гестационный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита)	22	10,58	5	9,80	0,5
Бессимптомная бактериурия	9	4,33	3	5,88	0,2
Всего женщин	208	–	51	–	–

в первой группе составило 248, во второй группе – 53 нозологических единиц.

В структуре ВПР, выявленных у родившихся, первые два ранговых места в обеих группах занимали ВПР системы кровообращения и костно-мышечной системы. В группе наблюдения третье, четвертое и пятое ранговые места занимали аномалии мочевыделительной, нервной систем и половых органов, в то время как в группе сравнения – расщелина губы и нёба, аномалии мочевыделительной и нервной систем, соответственно. Установлено, что в группе наблюдения статистически значимо чаще встречались ВПР половых органов, мочевыделительной системы, аномалий костно-мышечной системы (табл. 4).

В процессе лечения бесплодия с применением методов ВРТ у женщин, проживающих на территориях нефтяного техногенеза, выявлено, что доля дробившихся ооцитов и доля эмбрионов, дошедших до стадии многоклеточного эмбриона, способ-

ного к имплантации, статистически значимо меньше, чем в группе женщин, проживающих на территории отсутствия нефтедобычи. Этот факт подтверждает негативное влияние на самых ранних этапах эмбриогенеза и соответствует первому критическому периоду беременности, когда в конце предимплантационного периода наблюдается описанный в литературе период подъёма чувствительности зародыша к воздействию факторов внешней среды. Все вышеперечисленные особенности бласто-, эмбрио- и фетогенеза в условиях нефтяного техногенеза требуют внедрения первичных гигиенических мероприятий, направленных на профилактику нарушений репродуктивного потенциала женщин.

В иностранных и отечественных базах научной литературы нами найдено несколько источников, посвящённых проблематике влияния добычи нефти на здоровье людей и их потомства, проживающих на прилегающих территориях. В одном из ан-

Таблица 4

Частота, структура и абсолютные числа врождённых аномалий у родившихся детей в группах наблюдения и сравнения в 2014–2018 гг.

Вид врождённого порока развития	Территории нефтяного техногенеза		Территории с отсутствием нефтяного техногенеза		P
	частота на 1000 родившихся (абсолютное число)	структура, %	частота на 1000 родившихся (абсолютное число)	структура, %	
Нервной системы	1,38 (n = 20)	8,06	0,6 (n = 3)	5,66	0,09
Глаза, уха, лица и шеи	0,28 (n = 4)	1,61	0,00	0,00	–
Системы кровообращения	5,50 (n = 80)	32,26	6,7 (n = 32)	60,32	0,4
Органов дыхания	0,48 (n = 7)	2,82	0,21 (n = 1)	1,89	0,3
Расщелина губы и нёба	1,10 (n = 16)	6,45	1,04 (n = 5)	9,43	0,9
Органов пищеварения	0,89 (n = 13)	5,24	0,41 (n = 2)	3,77	0,1
Половых органов	1,31 (n = 19)	7,66	0,21 (n = 1)	1,89	0,003
Мочевыделительной системы	2,68 (n = 39)	15,73	0,83 (n = 4)	7,55	0,0017
Костно-мышечной системы	2,96 (n = 43)	17,34	1,04 (n = 5)	9,49	0,0023
Другие врождённые аномалии	0,14 (n = 2)	0,81	0,00	0,00	–
Хромосомные нарушения	0,34 (n = 5)	2,02	0,00	0,00	–
Всего пороков развития	17,06 (n = 248)	100,00	10,9 (n = 53)	100,0	0,0008
В том числе случаев множественных пороков развития	1,93 (n = 28)	–	0,21 (n = 1)	–	0,000037
Всего детей, родившихся с пороками развития	14,31 (n = 208)	–	10,56 (n = 51)	–	0,034
Всего число родившихся детей (живыми и мёртвыми)	n = 14 539	–	n = 4828	–	–

глюязычных источников [15] сообщалось о наличии умеренных доказательств повышенного риска преждевременных родов, невынашивания беременности, врождённых дефектов, снижения качества спермы и рака предстательной железы у населения территории нефтяного техногенеза. Авторы сообщали, что механизм реализации данных явлений – это нарушение рецепторов половых стероидных гормонов человека в результате воздействия эндокринно-разрушающих химических веществ при добыче нефти. Стоит отметить, что авторы не учитывали другие факторы (биологические, медицинские, социальные), способные привести к ВПР.

Полученные нами данные об относительно высокой частоте развития ВПР среди новорождённых на территориях нефтяного техногенеза подтверждают результаты отечественных исследователей [4], которые так же указывали на высокий уровень заболеваемости населения территории нефтяного техногенеза онкологическими заболеваниями, патологией иммунной системы, ВПР и связывали это с поступлением ксе-

нобиотиков в организм с загрязнёнными подземными водами. В научной литературе [16] имеются данные о том, что воздух и вода, загрязнённые полициклическими ароматическими углеводородами и тяжёлыми металлами в процессе нефтедобычи представляют угрозу внутриутробному развитию плода, что может привести к его необратимым повреждениям.

В найденных научных публикациях не раскрыта информация о структуре ВПР и гестационном периоде их выявления.

В открытых источниках научной информации данных об особенностях развития эмбриона на самом раннем этапе в первые сутки жизни у женщин, проживающих на территории добычи нефти, нами не найдено.

Выводы

1. В группе женщин, проживающих на территориях нефтяного техногенеза, получавших лечение бесплодия с применением методов ВРТ, доля дробившихся ооцитов и доля эмбрионов, дошедших до стадии многоклеточного эмбриона, способного

к имплантации, статистически значимо меньше, чем в группе женщин, проживающих на территориях с отсутствием нефтяного техногенеза.

2. Частота рождения детей с врожденными аномалиями на территориях нефтяного техногенеза статистически значимо выше, чем на территориях с его отсутствием.

3. В группе наблюдения статистически значимо чаще встречаются врожденные аномалии дыхательной системы, выявленные при ультразвуковом исследовании плода, врожденные аномалии половых органов, органов мочевыделительной, костно-мышечной систем, множественные пороки развития, выявленные антенатально.

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 1, 5–7, 9, 10, 15, 16 см. в References)

- Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г. Приоритетные направления научных исследований в нефтедобывающей, нефтеперерабатывающей, нефтехимической промышленности. *Медицина труда и экология человека*. 2016; 3: 5-10.
- Хаустов А.П., Редина М.М. *Охрана окружающей среды при добыче нефти*. М.: Дело; 2006.
- Валеев Т.К., Сулейманов Р.А., Бакиров А.Б., Гимранова Г.Г., Даукаев Р.А., Аллаярлова Г.Р. и др. Эколого-гигиеническая оценка риска здоровью населения нефтедобывающих территорий, связанного с употреблением питьевых вод. *Медицина труда и экологии человека*. 2016; 2: 25-32.
- Озолина Л.А., Бахарева И.В., Тягунова А.В. *Влияние различных факторов на плод*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. (in Russian)
- Вдовенко И.А., Сетко Н.П., Константинова О.Д. Экологические проблемы репродуктивного здоровья. *Гигиена и санитария*. 2013; 4: 24-8.
- Ситдикова И.Д., Галеев К.А., Иванова М.К., Малеев М.В., Ситдилов А.Р. Опыт оценки канцерогенной и мутагенной опасности территорий нефтяного техногенеза. *Практическая медицина*. 2012; 2: 161-3.
- Иванова М.К. Оценка и управление факторами риска канцерогенной и мутагенной опасности в условиях техногенеза: дис. ... д-ра мед. наук. Казань; 2012.
- Артемова А.А. Динамика показателей состояния здоровья и качества медицинского обслуживания населения в разрезе муниципальных районов Удмуртии с разной степенью нефтедобычи. *Вестник Удмуртского университета*. 2015; 25(4): 136-41.

REFERENCES

- Johnston J.E., Lim E., Roha H. Impact of upstream oil extraction and environmental public health: a review of the evidence. *Sci Total Environ*. 2019 Mar 20; 657: 187-99.
- Bakirov A.B., Gimranova G.G. Priority areas of research in the oil production, oil refining, petrochemical industries. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka*. 2016; 3: 5-10. (in Russian)
- Haustov A.P., Redina M.M. *Environmental protection in oil extraction [Okhрана okruzhayushchey sredy pri dobychi nefiti]*. Moscow; 2006 (in Russian)
- Valeev T.K., Sulejmanov R.A., Bakirov A.B., Gimranova G.G., Daukaev R.A., Allayarova G.R., et al. Ecological and hygienic assessment of the health risk of the population of oil-producing territories associated with the use of drinking water. *Meditsina Truda i Ekologiya Cheloveka*. 2016; 2: 25-32. (in Russian)
- Teng Y., Feng D., Song L., Wang J., Li J. Total petroleum hydrocarbon distribution in soils and groundwater in Songyuan oilfield, Northeast China. *Environ Monit Assess*. 2013 Nov; 185(11): 9559-69.
- Joffe M. Infertility and environmental pollutants. *Br. Med. Bull.* 2003; 68: 47-70.
- Monsefi M. Cadmium-induced infertility in male mice. *Environ Toxicol*. 2010; 25(1): 94-102.
- Ozoliny L.A., Bakhareva I.V., Tyagunova A.V. *Influence of various factors on the fetus [Vliyaniye razlichnykh faktorov na plod]*. Moscow; 2017. (in Russian)
- Kassotis C.D., Bromfield J.J., Klemp K.C., Meng C.X., Wolfe A., Zoeller R.T. et al. Adverse Reproductive and Developmental Health Outcomes Following Prenatal Exposure to a Hydraulic Fracturing Chemical Mixture in Female C57Bl/6 Mice. *Endocrinology*. 2016 Sep; 157(9): 3469-81.
- Kassotis C.D., Klemp K.C., Vu D.C., Lin C.H., Meng C.X., Besch-Williford C.L. et al. Endocrine-Disrupting Activity of Hydraulic Fracturing Chemicals and Adverse Health Outcomes After Prenatal Exposure in Male Mice. *Endocrinology*. 2015 Dec; 156(12): 4458-73.
- Vdovenko I.A., Setko N.P., Konstantinova O.D. Ecological issues of progenitive. *Gigiena i Sanitariya*. 2013; 4: 24-8. (in Russian)
- Sitdikova I.D., Galeev K.A., Ivanova M.K., Maleev M.V., Sitdikov A.R. Experience in assessing the carcinogenic and mutagenic hazard of the territories of oil technogenesis. *Prakticheskaya Meditsina*. 2012; 2: 161-3. (in Russian)
- Ivanova M.K. Assessment and management of risk factors for carcinogenic and mutagenic hazards in conditions of technogenesis. *Dr med. sci. diss. Kazan*; 2012. (in Russian)
- Artemeva A.A. Dynamics of indicators of health status and quality of medical care of the population in the context of municipal districts of Udmurtia with different degrees of oil production. *Vestnik Udmurtskogo Universiteta*. 2015; 25(4): 136-41. (in Russian)
- Balise V.D., Meng C.X., Cornelius-Green J.N., Kassotis C.D., Kennedy R., Nagel S.C. Systematic review of the association between oil and natural gas extraction processes and human reproduction. *Fertil Steril*. 2016 Sep 15; 106(4): 795-819.
- Webb E., Bushkin-Bedient S., Cheng A., Kassotis C.D., Balise V., Nagel S.C. Developmental and reproductive effects of chemicals associated with unconventional oil and natural gas operations. *Rev Environ Health*. 2014; 29(4): 307-18.

ОБ АВТОРАХ:

Иванова Марина Константиновна (Ivanova Marina Konstantinovna), доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гигиены, г. Ижевск. E-mail: sokol0872@rambler.ru

Бакшаева Анна Николаевна (Bakshaeva Anna Nikolaevna), ассистент кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, врач Центра ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: bakshaevaanna@yandex.ru

Кузнецова Елена Петровна (Kuznetsova Elena Petrovna), доктор медицинских наук, доцент, заведующая Центром ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: doctorfamily@mail.ru

Осипова Елена Валерьевна (Osipova Elena Valer'evna), кандидат медицинских наук, заведующая Медико-генетической консультацией БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: zavmtgk@rkb1.udm.ru

Михайлова Елена Витальевна (Mikhajlova Elena Vital'evna), врач клинко-лабораторной диагностики БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени Сергея Григорьевича Примушко Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: lenoc777@mail.ru

Костромитина Екатерина Валерьевна (Kostromitina Ekaterina Valer'evna), эмбриолог Центра ЭКО и репродукции БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», г. Ижевск. E-mail: katyshak@mail.ru