

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

*Toxicological Review*



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

№3 (150), 2018

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

<b>А.В. Бадалян, Ю.С. Гольдфарб, М.М. Поцхверия, М.А. Годков, А.Н. Елков, Е.Е. Биткова, Н.В. Боровкова, Е.В. Клычникова</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ .....	2
<b>В.А. Маткевич, М.М. Поцхверия, Ю.С. Гольдфарб, А.Ю. Симонова</b> НАРУШЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ .....	18
<b>И.А. Палагина</b> НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАМИДОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА .....	27
<b>З.А. Шафигуллина, С.Ю. Медведева, И.Г. Данилова</b> РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТА СТРОМЫ В КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССАХ ПРИ ДИФFUЗНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ .....	32
<b>□ Экологическая токсикология</b> <b>И.В. Тропин, С.А. Остроумов</b> НАКОПЛЕНИЕ СВИНЦА И ДРУГИХ ТОКСИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ ВОДНЫМИ РАСТЕНИЯМИ .....	38
<b>□ Химическая безопасность</b> <b>Е.В. Тарасова</b> О МОДЕЛИ ХИМИЧЕСКОГО ЛИЗИНГА НА КОНКРЕТНЫХ ПРИМЕРАХ .....	42
<b>□ Новые сведения о токсичности и опасности химических и биологических веществ</b> <b>Х.Х. Хамидулина, А.С. Проскурина, Е.С. Петрова</b> ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И СРЕДЕ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ГАЛОГЕНИРОВАННЫХ СИЛАНОВ .....	49
<b>□ Юбилейные даты</b> 25 ЛЕТ ЖУРНАЛУ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК» .....	53
<b>К 70-ЛЕТИЮ ПРИВАЛОВОЙ ЛАРИСЫ ИВАНОВНЫ .....</b>	60
<b>□ Некролог</b> ПАМЯТИ ЕВГЕНИЯ АЛЕКСЕЕВИЧА ЛУЖНИКОВА .....	61
ПАМЯТИ КУРЛЯНДСКОГО БОРИСА АРОНОВИЧА .....	62

<b>A.V. Badalyan, Yu.S. Goldfarb, M.M. Potkhveria, M.A. Godkov, A.N. Elkov, E.E. Bitkova, N.V. Borovkova, E.V. Klychnikova</b> USE OF CLUSTER ANALYSIS FOR EVALUATION OF ACUTE POISONING REHABILITATION TREATMENT EFFICIENCY .....	2
<b>V.A. Matkevich, M.M. Potkhveriya, Yu.S. Goldfarb, A.Yu. Simonova</b> VIOLATIONS OF HOMEOSTASIS PARAMETERS IN ACUTE POISONINGS AND WAYS OF THEIR CORRECTION .....	18
<b>I.A. Palagina</b> SOME ASPECTS OF MECHANISM OF SUCCINAMIDES INFLUENCE ON METABOLIC HOMEOSTASIS OF THE ORGANISM .....	27
<b>Z.A. Shafigullina, S.Yu. Medvedeva, I.G. Danilova</b> ROLE OF THE STROMAL CELLULAR COMPONENT IN COMPENSATORY PROCESSES IN DIFFUSE LIVER DAMAGE .....	32
<b>□ Ecotoxicology</b> <b>I.V. Tropin, S.A. Ostroumov</b> ACCUMULATION OF LEAD AND OTHER TOXIC METALS BY AQUATIC PLANTS .....	38
<b>□ Chemical Safety</b> <b>E.V. Tarasova</b> ABOUT THE CHEMICAL LEASING ON SPECIFIC EXAMPLES .....	42
<b>□ News on toxicity and hazard of chemical and biological substances</b> <b>Kh.Kh. Khamidulina, A.S. Proskurina, E.S. Petrova</b> TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF HALOGENATED SILANES AND APPROACHES TO THEIR CONTROL IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND HUMAN ENVIRONMENT .....	49
<b>□ Anniversaries</b> THE 25 <sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF THE JOURNAL «TOXICOLOGICAL REVIEW» .....	53
<b>THE 70<sup>TH</sup> ANNIVERSARY OF PRIVALOVA LARISA IVANOVNA .....</b>	60
<b>□ Obituary</b> IN MEMORY OF LUZHNIKOV EVGENIY ALEKSEEVICH .....	61
IN MEMORY OF KURLYANDSKII BORIS ARONOVICH .....	62

УДК 616.16-06 : 615.9:099-07.08

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕАБИЛИТАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ

А.В. Бадалян<sup>1,2</sup>, Ю.С. Гольдфарб<sup>1,2</sup>,  
М.М. Поцхверия<sup>1,2</sup>,  
М.А. Годков<sup>1,2</sup>, А.Н. Ельков<sup>1</sup>,  
Е.Е. Биткова<sup>1</sup>, Н.В. Боровкова<sup>1</sup>,  
Е.В. Клычникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, г. Москва, Российская Федерация  
<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Обобщены наблюдения над 153 больными, поступившими в токсикологическое отделение НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после тяжелых отравлений психофармакологическими средствами (36), прижигающими жидкостями (67) и нейротоксикантами (наркотики группы опия, этанол и психофармакологические средства) (50). Для оценки системного ответа организма на химическую травму различной тяжести и проводимое лечение использовали иерархический кластерный анализ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с учетом сложности реакции показателей гомеостаза на различные воздействия, характер их сдвигов на проявления упомянутых острых отравлений и лечебные мероприятия в реабилитационном периоде при использовании кластерного анализа следует оценивать с привлечением данных, свидетельствующих об изменениях прочности связей (уровней близости) как для отдельных показателей, так и величин внутрисистемных связей в отдельных системах и между ними.

Кластерный анализ дает возможность получения новых сведений о патогенезе изучаемых отравлений, а также обладает прогностическими возможностями. Изменения оцениваемых показателей, полученные путем кластерного анализа, корреспондируют с их сдвигами в процессе одномерного анализа, положительным результатами лечения (сокращение их сроков), и поэтому рекомендуются для практического использования.

**Ключевые слова:** острые отравления, кластерный анализ, лечение, гемореология, иммунитет, эндотоксикоз, клеточный компонент токсемии.

**Введение.** В ходе длительной эволюции применения статистических методов в научных исследованиях одним из ведущих направлений стало изучение связей между объектами и присущими этим объектам признаками. Неуклонное возрастание числа последних, происходящее в процессе научной деятельности, привело к необходимости классификации и структуризации полученных данных различными математическими методами. Этот круг задач составляет предмет многомерного анализа данных. Существенное место

в нем занимают идейно связанные между собой и взаимно дополняющие друг друга методы – факторный (ФА) и кластерный анализ (КА). Предметом ФА является интуитивно достаточно сложно понимаемое пространство гипотетических ненаблюдаемых факторов, тогда как в КА каждый признак представлен строкой или столбцом матрицы данных, что не только представляется методологически более простым, но и расширяет возможности метода, позволяя классифицировать не только признаки, но и сами объекты, на-

**Бадалян Амаяк Вагенович (Badalyan Amayak Vazgenovich)**, к.м.н., заведующий отделением лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, drbadalian@mail.ru

**Гольдфарб Юрий Семенович (Goldfarb Yuriy Semenovich)**, д.м.н., профессор, заведующий отделом внешних научных связей ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, goldfarb@mail.ru

**Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhaylovich)**, к.м.н., заведующий научным отделением лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры клинической токсикологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, potskhveriya@mail.ru

**Годков Михаил Андреевич (Godkov Mikhail Andreevich)**, д.м.н., профессор, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, mgodkov@yandex.ru

**Ельков Александр Никонорович (Elkov Aleksandr Nikonorovich)**, к.физ.-мат.н., старший научный сотрудник отделения лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 2bobika@mail.ru

**Биткова Елена Евгеньевна (Bitkova Elena Evgenyevna)**, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», elenbitkova@yandex.ru

**Боровкова Наталья Валерьевна (Borovkova Natalya Valeryevna)**, д.м.н., заведующая научной лабораторией трансплантации клеток и иммунотипирования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», BorovkovaNV@yandex.ru

**Клычникова Елена Валерьевна (Klychnikova Elena Valeryevna)**, к.м.н., заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», klychnikovaev@mail.ru

пример, производить распределение больных по группам [1–5].

КА – это способ группировки многомерных объектов, основанный на их представлении точками геометрического пространства с последующим выделением групп как «сгустков» этих точек. КА становится возможным после того, как определена мера (уровень) близости (УБ) между отдельными объектами (признаками) и их группами [1, 2, 5].

Среди различных подходов к кластеризации, на наш взгляд, наиболее наглядным представляется теоретико-графовый [6, 7]. Один из самых популярных способов кластеризации – иерархический. Возможны две ее разновидности: нисходящая и восходящая. Суть нисходящей классификации состоит в последовательном разделении, начиная с множества всех элементов; при восходящей классификации формирование дерева классификации начинается с классов, содержащих по одному элементу, из которых образуются все большие классы; при этом восходящие методы на практике приводят к лучшим результатам. Поэтому в стандартных пакетах обработки данных, как правило, реализуются восходящие алгоритмы [7].

Термин «кластерный анализ» впервые ввел R.Труоп [8]. Как научное направление КА интенсивно развивался с середины 60-х годов XX века [1]. Своим происхождением он обязан таксономии – науке о классификации растений и животных, и тесно связан с биологией [9]. В настоящее время КА используется в различных областях, включая технику и экономику, являясь одним из важных направлений статистической науки [10–12]. Он нашел применение и в медицине, в том числе в кардиологии [13, 14], урологии [15], психиатрии [16], а также в клинической токсикологии, где КА зачастую используется совместно с ФА, дополняя его, что впервые продемонстрировал В.Н. Дагаев [17], работы которого открыли путь для дальнейших поисков в этой области. Исследования, касающиеся многомерного анализа при острых отравлениях (ОО), продолжают и сейчас, при этом преимущественное внимание уделяется ФА. Тем не менее, с помощью КА, в том числе и нами, была обнаружена возможность оценки прочности внутри- и межсистемных связей между различными клиническими и лабораторными показателями в зависимости от вида, тяжести ОО и проводимого лечения [18, 19].

В токсикологическом отделении в целях реабилитации при лечении соматических и психических осложнений используется фармакологическая коррекция, кроме того, с успехом применяются немедикаментозные методы лечения в виде физиогемотерапии (лазерной гемотерапии – ЛГТ), мезодизэнцефальной модуляции (МДМ) и гипербарической оксигенации (ГБО).

С учетом сказанного, представляет интерес использование КА при оценке исходного состояния больных и эффективности реабилитационного лечения ОО.

*Целью исследования* явилось изучение патогенеза ОО и дальнейшая объективизация оценки эффективности реабилитационных лечебных мероприятий.

**Материал и методы исследования.** Обследованы 153 больных (131 мужчина и 22 женщины в возрасте 16–80 л – медиана возраста 39 л, нижняя и верхняя квартили 30 и 47 соответственно) с неблагоприятным течением ОО, переведенных в токсикологическое отделение из отделения реанимации и интенсивной терапии Центра лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после окончания детоксикации организма и восстановления жизненно важных функций: из них у 36 имели место отравления психофармакологическими средствами (оПФС), у 67 – прижигающими жидкостями (оПЖ), а у 50 – нейротоксикантами (оНТ) (наркотики группы опия – 19, этанол – 14, психофармакологические средства – 17). При оПФС во всех случаях присоединились пневмонии. При оПЖ имели место химические ожоги слизистой пищевода и желудка 3–4-й ст. с глубокими и стойкими эрозивно-язвенными повреждениями слизистой желудочно-кишечного тракта, в части случаев с присоединением рубцовых деформаций пищевода и желудка (без сужения их просвета). Течение оНТ сопровождалось токсикогипоксической энцефалопатией. По выраженности клинико-лабораторных данных на момент поступления все больные были отнесены нами к тяжелым.

Из фармакологических препаратов у всех больных нами целенаправленно применялся 5% раствор мексидола (М) при внутривенном введении в дозе 4 мл/сут. в течение 5–10 дней.

При оПФС все больные получали базовую терапию, включающую усиление естественной детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника, форсированный диурез), антибактериальное лечение, витаминотерапию, ноотропную и симптоматическую терапию. Для лечения пневмонии нами использовалась дополнительная медикаментозная коррекция (М) и ее комбинация с внутривенной ЛГТ (5–10 процедур ежедневно) с помощью аппарата «АЗОР-ВЛОК» (мощность 1,5 мВт, длительность процедуры – 1 или 1,5 ч, расходуемая энергия излучения 5,4 и 8,1 Дж соответственно), разработанного ТОО «АЗОР» (лицензия ЦЛМД №6237/6233), г. Москва.

При оПЖ базовая терапия включала антациды, блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов, спазмолитики, гормоны и антибиотики, а также местное эндоскопическое лечение (лазерная фотостимуляция) постожоговых язв слизистой пищевода

и желудка с помощью аппарата «МУСТАНГ 2000» (от 8 до 10 сеансов через день), выполняемое во время эзофагогастроуденоскопии. Для лечения оПЖ дополнительно применяли М и его комбинацию с ГБО. Сеансы ГБО проводили ежедневно в барокамерах ОКА-МТ и БЛКС, при давлении 0,4 и 0,6 избыточных атмосфер в течение 40 мин., курсами по 10 сеансов у каждого больного.

При оНТ базовое лечение также предусматривало усиление естественной детоксикации, витаминотерапию, ноотропную и симптоматическую терапию, а по показаниям – применение седативных средств. Кроме того, использовали М и его комбинацию с ГБО по указанной выше методике, либо с МДМ, либо с двумя этими методами одновременно. МДМ-терапия проводилась отечественным аппаратом «МДМ-101». Electroды располагали контактно, по лобно-затылочной методике, отрицательный электрод – на затылке. Частота следования импульсов была  $80 \pm 1$  Гц. МДМ проводили ежедневно в течение 4–5 дней. Длительность одной процедуры составляла 20 минут. Сила тока колебалась в пределах 0,1–6 мА и регулировалась по субъективным ощущениям.

Пациентов обследовали до начала лечения, на 3–7-е сутки после госпитализации и после лечения, перед выпиской, – при оПФС на 10–12-е, при оПЖ на 25–40-е, а при оНТ на 20–23-е сутки с момента госпитализации. В венозной крови больных, помимо общепринятых, определяли показатели гемореологии, эндотоксикоза, включая параметры апоптоза лимфоцитов, а также иммунитета. Исследование вязкости крови выполнялось в режиме понижения скорости сдвига ( $\dot{\gamma}$ ) от 250 до  $2,5 \text{ с}^{-1}$  на ротационном, АКР-2 (Россия), и капиллярном, BioProfiler (США), вискозиметрах, вязкоупругость крови исследовали при  $\dot{\gamma}$  от 62,8 до  $2,5 \text{ с}^{-1}$  (BioProfiler) [20]. Индексы агрегации эритроцитов в покое (ИМ) и движении (ИМ<sub>1</sub>) определяли на агрегометре МА-1 (Murene GmbH, Германия) [21], а параметры гемостаза – содержание фибриногена в плазме, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время, протромбиновый индекс и антитромбин III (АТ III) – на коагулометре SA 1500 (Sysmex, Япония), коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов – на агрегометре Chrono-log, модель 590 (США) [22].

Показатели эндотоксикоза оценивали по уровню фракций среднемoleкулярных пептидов (СМП<sub>254</sub> и СМП<sub>280</sub>) в сыворотке крови [23], общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА), резерву связывающей способности альбумина (РССА) – его относительному значению (РССА%) и по Н.М. Федоровскому (РССАф) [24, 25], а также по гематологическим индексам интоксикации – лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ), индексу сдвига нейтрофилов

(ИСН) [26, 27] и коэффициенту эндогенной интоксикации (КЭИ) [28].

Кроме того, исследовали клеточный компонент токсемии. При этом апоптоз лимфоцитов и содержание погибших лейкоцитов оценивали с помощью проточной цитометрии. Количество лимфоцитов, готовых вступить в апоптоз, определяли по экспрессии Fas-рецептора с помощью моноклональных антител CD95 и выражали в процентах по отношению к общей популяции лимфоцитов [29, 30]. Относительное количество лимфоцитов определяли с помощью Annexin V-FITC/7AAD Kit. Одновременное окрашивание клеток витальным ДНК-специфичным красителем 7-амино-актиномицина D (7AAD) позволяло дифференцировать клетки на ранних стадиях апоптоза (Annexin V+/ 7AAD–, ранний апоптоз) от клеток, уже погибших в результате апоптоза (Annexin V+/ 7AAD+, поздний апоптоз) [29, 31]. Определение числа погибших лейкоцитов осуществляли с помощью витального красителя 7AAD [32] и моноклональных антител CD45 (панлейкоцитарный маркер), меченных FITC [33], и выражали в количестве клеток в литре и в процентах. При исследовании апоптоза референтную группу составили 40 доноров крови в возрасте от 20 до 45 лет.

Иммунологические исследования включали определение показателей иммунитета – клеточного (содержание CD3+ (Т) и CD19+ (В) лимфоцитов) [34], гуморального (концентрация иммуноглобулинов (Ig) классов А, М и G) [35], фагоцитоза (латекс-, НСТ-тест, индуцированный НСТ-тест – иНСТ-тест, коэффициент нейтрофильной стимуляции – К) [36, 37] и уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) – больших (БЦИК), средних (СЦИК) и малых (МЦИК) [38].

Для системного изучения патогенеза ОО в реабилитационном периоде и объективизации оценки эффективности лечения мы применили иерархический КА с помощью пакета Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-18) [39]. На основе коэффициентов корреляции Пирсона рассчитывали уровни близости (УБ), характеризующие прочность связи как между отдельными показателями, так и величины внутри- и межсистемных связей. В последнем случае их обозначали через s. Для измерения УБ (включая s) использовали шкалу, изменяющуюся в интервале от 1,0 до –1,0; при этом величине 1,0 соответствует максимальное значение силы связи. Для качественной оценки коэффициента корреляции используется шкала Чеддока, согласно которой связь является очень слабой (<0,3), слабой (0,31–0,5), средней (0,51–0,7), высокой (0,71–0,9) и очень высокой (0,9–1) [40]. Для численного обозначения УБ на дереве классификации (дендрограмма) нами было разработано вспомогательное программное обеспе-

чение в среде программирования Visual Basic 6.5 фирмы Microsoft.

**Результаты и обсуждение.** По данным КА (рис. 1), при оПФС до лечения выявляется наиболее тесная взаимосвязь между большей частью показателей гемореологии, преимущественно вязкостных и гематокрита, с УБ в пределах 0,76–0,97. При меньшем значении УБ, равном 0,60, к ним присоединяется показатель вязкости крови с  $\dot{\gamma}$ , равной  $10 \text{ с}^{-1}$ . Между показателями вискоэластичности крови УБ принципиально не отличался от вязкостных и колебался от 0,81 ( $\dot{\gamma} 12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $62,8 \text{ с}^{-1}$ ) до 0,73 ( $\dot{\gamma} 2,5$ ). Высоким был УБ агрегации эритроцитов ИМ и ИМ<sub>1</sub> – 0,87. Значения внутрисистемных связей между гемореологическими показателями колебались между УБ 0,01–0,15, а величина  $s$  при этом составила –0,063.

Взаимосвязь между показателями эндотоксикоза была менее выражена: УБ, на которых осуществлялось кластеризация, при этом были в пределах от 0,30 (ЛИИ) до 0,98 (ИСН), а для показателей клеточной токсемии оказались еще меньше – от 0,20 (содержание лимфоцитов в раннем апоптозе) до 0,24 и 0,65 (относительное содержание погибших лейкоцитов, содержание лимфоцитов в позднем апоптозе соответственно). Имелись отчетливые внутрисистемные связи между показателями эндотоксикоза, УБ в пределах –0,04–0,24, и  $s$ , значительно меньшим, чем для показателей гемореологии, составившим –0,123. Для фракций ЦИК УБ были наибольшими в отношении их общего содержания, МЦИК и СЦИК (0,99, 0,95), что, очевидно, повлияло на величину  $s$  для иммунной системы, равную –0,052, так как УБ для остальных ее показателей колебались от 0,24 (IgA) до 0,71 (IgG), и в целом, как видно на рисунке 1, эти показатели единого кластера не представляли.

Межсистемные связи между показателями гемореологии и эндотоксикоза были весьма тесными: между гематокритом, протромбиновым индексом, вязкостью крови с  $\dot{\gamma}$ , равной  $10 \text{ с}^{-1}$ , и относительным значением РССА (УБ 0,08), показателями вязкости, вискоэластичности крови, гематокритом, протромбиновым индексом, абсолютным количеством тромбоцитов и КЭИ, ЛИИ, ИСН, СМП<sub>254</sub>, СПМ<sub>280</sub> и показателями клеточной токсемии (УБ –0,04–0,15),  $s$  при этом составил –0,027. Имелись также отчетливые связи между показателями гемореологии и иммунитета: агрегации эритроцитов ИМ, ИМ<sub>1</sub>, агрегации тромбоцитов и АЧТВ – с ЦИК, Ig G и Ig M (УБ 0,01–0,05), показателей вискоэластичности крови и АТ III – с относительным содержанием Т-лимфоцитов (УБ 21,9), фибриногеном и показателями фагоцитоза (УБ 0,0) и между АТ III и абсолютным содержанием Т-лимфоцитов (УБ 0,01) ( $s = 0,023$ ).

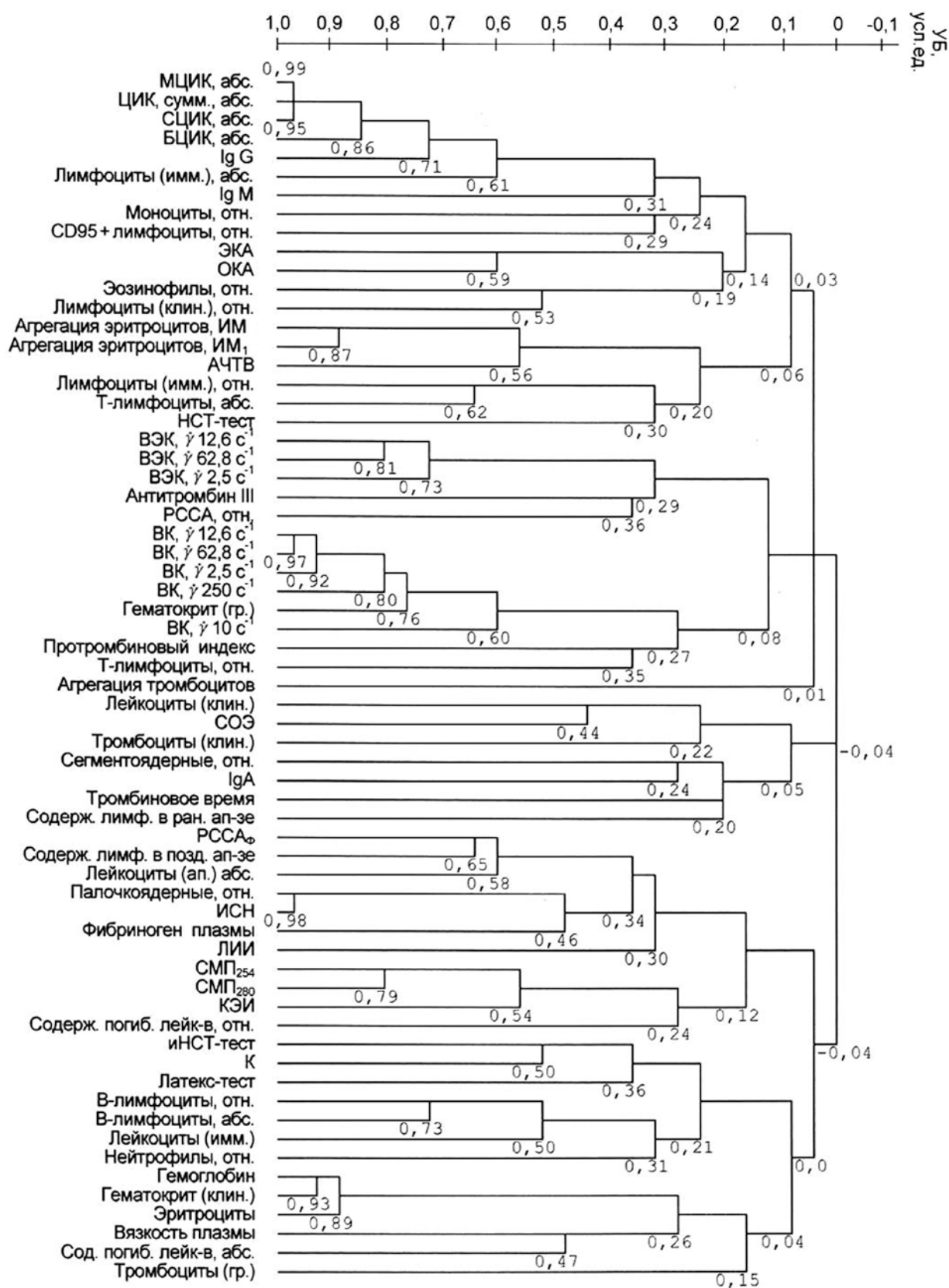
Величина же  $s$  для связи между представленными системами (гемореологии, иммунитета) и показателями эндотоксикоза составила –0,048.

Мы дополнительно исследовали прочность связи абсолютного числа лейкоцитов, лимфоцитов и относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов, отражающих резистентность организма и наличие воспалительной реакции, включенных в процессе иерархической классификации в разные кластеры на УБ 0,50, 0,61, 0,30, 0,46 и 0,31 соответственно. Значение  $s$  для этой группы показателей оказалось низким, составив –0,28.

При оПФС после лечения (рис. 2) существенных изменений в системе гемореологии не произошло: УБ для вязкостных показателей колебались от 0,65 (УБ для кластера, объединяющего показатели вязкости крови при всех рассматриваемых значениях  $\dot{\gamma}$ ) до 0,97 (УБ между показателями вязкости крови при  $\dot{\gamma} 12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $62,8 \text{ с}^{-1}$ ). В отношении вискоэластичности крови отмечается даже упрочение внутрисистемных связей – до УБ 0,91 между показателями вискоэластичности с  $\dot{\gamma}$ , равными  $12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $62,8 \text{ с}^{-1}$ , и УБ 0,71 в связи с показателем при  $\dot{\gamma}$ , равной  $2,5 \text{ с}^{-1}$ ;  $s$  при этом уменьшился до –0,108.

В отношении стандартных показателей эндотоксикоза отмечен заметный рост УБ для относительного значения РССА (от 0,36 до 0,54), ЛИИ (до 0,62) и его снижение для ИСН (до 0,91). Для большей части показателей клеточного компонента токсемии (содержание лимфоцитов в раннем и позднем апоптозе и относительное содержание погибших лейкоцитов) УБ несколько увеличились, составив 0,82 между содержанием лимфоцитов в раннем и позднем апоптозе и 0,41 между содержанием лимфоцитов в позднем апоптозе и показателем иНСТ-теста. Для содержания абсолютного количества погибших лейкоцитов и CD95+ УБ практически не изменились;  $s$  для данной системы несколько возрос, до –0,098, а для иммунной значительно уменьшился, до –0,118.

УБ между показателями гемореологии и эндотоксикоза от –0,06 до 0,34, а величина  $s$  заметно снизилась до –0,080. Связь между показателями гемореологии и иммунитета сместилась в сторону Т-лимфоцитов и показателей фагоцитоза (УБ также от –0,06 до 0,34), тогда как с ЦИК она перестала определяться. В то же время сохранился высокий УБ для общего количества ЦИК (УБ 0,98); значение  $s$  в этом случае тоже возросло – до 0,037. Величина же  $s$  для связи между всеми представленными системами уменьшилась до –0,063. Как видно, при оПФС после лечения наблюдается некоторое ослабление внутрисистемных связей для систем гемореологии, иммунитета и межсистемной связи для всех трех систем.



**Рис. 1. Структурный портрет ответной реакции организма при оПФС до лечения**

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

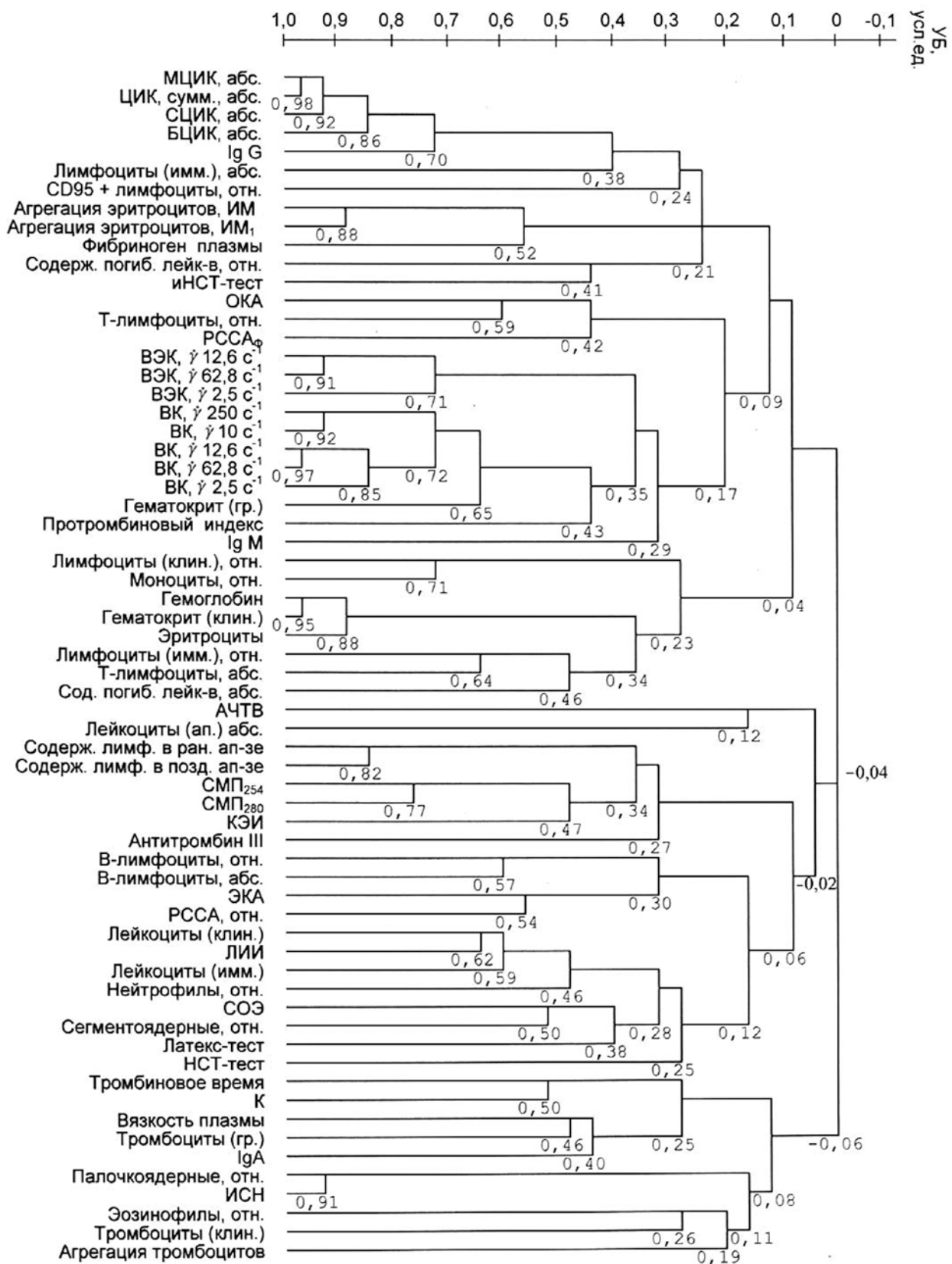


Рис. 2. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ЛГТ и мексидола при оПФС

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

Наблюдались заметные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: в процессе кластеризации УБ для абсолютного содержания лейкоцитов и лимфоцитов, относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов составили соответственно 0,59, 0,38, 0,46, 0,11 и 0,46, то есть претерпели разнонаправленные сдвиги; при этом величина  $s$  для данной группы показателей заметно уменьшилась, до  $-0,43$ .

При оПЖ (рис. 3) до лечения преобладающие изменения отсутствовали, максимальную прочность связи имели только отдельные показатели гемореологии – вязкоэластичность и вязкость крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $62,8 \text{ с}^{-1}$  (УБ 0,93 и 0,94 соответственно); значительным оказался УБ для агрегации эритроцитов ИМ и ИМ<sub>1</sub> (0,84), а  $s$  для данной системы тем не менее был достаточно низким и составил  $-0,055$ .

УБ среди кластеров, включающих показатели эндотоксикоза, колебались в пределах 0,14–0,98, и для показателей эндотоксикоза они были в том же интервале – наибольшие УБ для ИСН (0,98), КЭИ (0,78) и РССАф. (0,59), а наименьшие – для ЛИИ (0,37), и ЭКА (0,47). У клеточных факторов токсемии УБ в составе кластеров в целом были несколько выше – от 0,23 (CD95+) до 0,81 (абсолютное содержание погибших лейкоцитов). Величина  $s$  для показателей эндотоксикоза в этом случае оказалась  $-0,083$ .

Среди показателей иммунной системы традиционно наиболее высоким УБ был для суммарного содержания ЦИК (0,97), а  $s$  составил  $-0,039$ . Наблюдались примерно в равной степени обозначенные межсистемные связи между показателями гемореологии, ЭТ и иммунной системы (УБ  $-0,07$ – $0,17$ ), а величина  $s$  оказалась  $-0,038$ .

Абсолютное число лейкоцитов, лимфоцитов и относительное содержание лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов, относящиеся к лимфоцитарно-лейкоцитарному комплексу, вошли в соответствующие кластеры на уровне УБ 0,48, 0,67, 0,60, 0,98 и 0,67 соответственно, а  $s$  для этой группы показателей оказался невысоким:  $-0,084$ .

При оПЖ после лечения (рис. 4) значительно уменьшился УБ показателя вязкоэластичности крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $62,8 \text{ с}^{-1}$ , с аналогичными показателями при  $\dot{\gamma}$ , равной  $12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $2,5 \text{ с}^{-1}$  (0,61), тогда как УБ для ее вязкости с тем же значением остался практически прежним (0,97). Также значительно уменьшились УБ при образовании кластера с вязкостью крови с  $\dot{\gamma}$ , равной  $10 \text{ с}^{-1}$  ( $s$  0,7 до 0,31);  $s$  при этом несколько уменьшился, до  $-0,067$ .

Среди показателей эндотоксикоза для СМП<sub>254</sub> и КЭИ УБ заметно снизились, а для СМП<sub>280</sub> УБ незначительно увеличился ( $s$  0,54 до 0,65). Для ОКА и ЭКА они практически не изменились,

составив 0,60 и 0,43 соответственно; то же самое можно сказать и относительно ИСН (0,94), тогда как для ЛИИ УБ заметно возрос – до 0,71. Показатели клеточного компонента токсемии изменялись разнонаправленно – УБ для лимфоцитов в раннем апоптозе и относительного содержания погибших лейкоцитов уменьшились (от 0,33 и 0,81 до 0,11 и 0,60 соответственно), для CD95 и лимфоцитов в позднем апоптозе они возросли (соответственно от 0,23 и 0,29 до 0,31 и 0,50), а для абсолютного содержания погибших лейкоцитов УБ практически не изменился (0,81). Значение  $s$  для показателей эндотоксикоза несколько уменьшилось и стало  $-0,095$ .

Между ЦИК изменений УБ практически не наблюдалось, наибольшее значение УБ (0,97) по-прежнему отвечало их общему содержанию, а  $s$  для иммунной системы заметно снизился, до  $-0,061$ .

Межсистемные связи между гемореологическими показателями и показателями эндотоксикоза остались актуальными (УБ 0,0–0,18); величина  $s$  указывает на их существенное усиление до 0,008. Прочность связи между системами гемореологии и иммунитета возросла, при этом  $s$  резко увеличился – от 0,0005 до 0,012.

Прочность связей между системами гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза после лечения несколько увеличилась, а  $s$  в данном случае составил  $-0,026$ .

Наблюдались существенные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: УБ при образовании кластеров для абсолютного содержания лейкоцитов и лимфоцитов, относительного содержания лимфоцитов, палочкоядерных лейкоцитов и нейтрофилов составили соответственно 0,90, 0,96, 0,58, 0,94 и 0,96, то есть в основном стали заметно выше, чем до лечения; при этом  $s$  для данной группы показателей существенно вырос – до 0,18.

При оНТ (рис. 5) до лечения наиболее тесная связь выявлена между показателями гемореологии, особенно вязкостными. Наибольший УБ имелся между показателями вязкости крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $2,5 \text{ с}^{-1}$  и  $12,6 \text{ с}^{-1}$  (0,90), а наименьший – для кластера, включающего все вязкостные показатели (0,54). Высокие УБ имелись также между показателями вязкоэластичности крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $12,6 \text{ с}^{-1}$  и  $62,8 \text{ с}^{-1}$  (0,97), и  $2,5 \text{ с}^{-1}$  (0,90). Среди агрегационных показателей наибольшим был УБ между ИМ и ИМ<sub>1</sub> – 0,86, а  $s$  для системы гемореологии составил  $-0,017$ .

Для показателей эндотоксикоза УБ при кластеризации колебались от 0,44, 0,45 и 0,67 (соответственно ЭКА, ЛИИ и ОКА) до 0,90 (УБ между СМП<sub>254</sub> и СМП<sub>280</sub>) и 0,98 (ИСН). Из показателей клеточного компонента токсемии наибольший УБ оказался для относительного содержания погибших лейкоцитов (0,87), тогда как менее



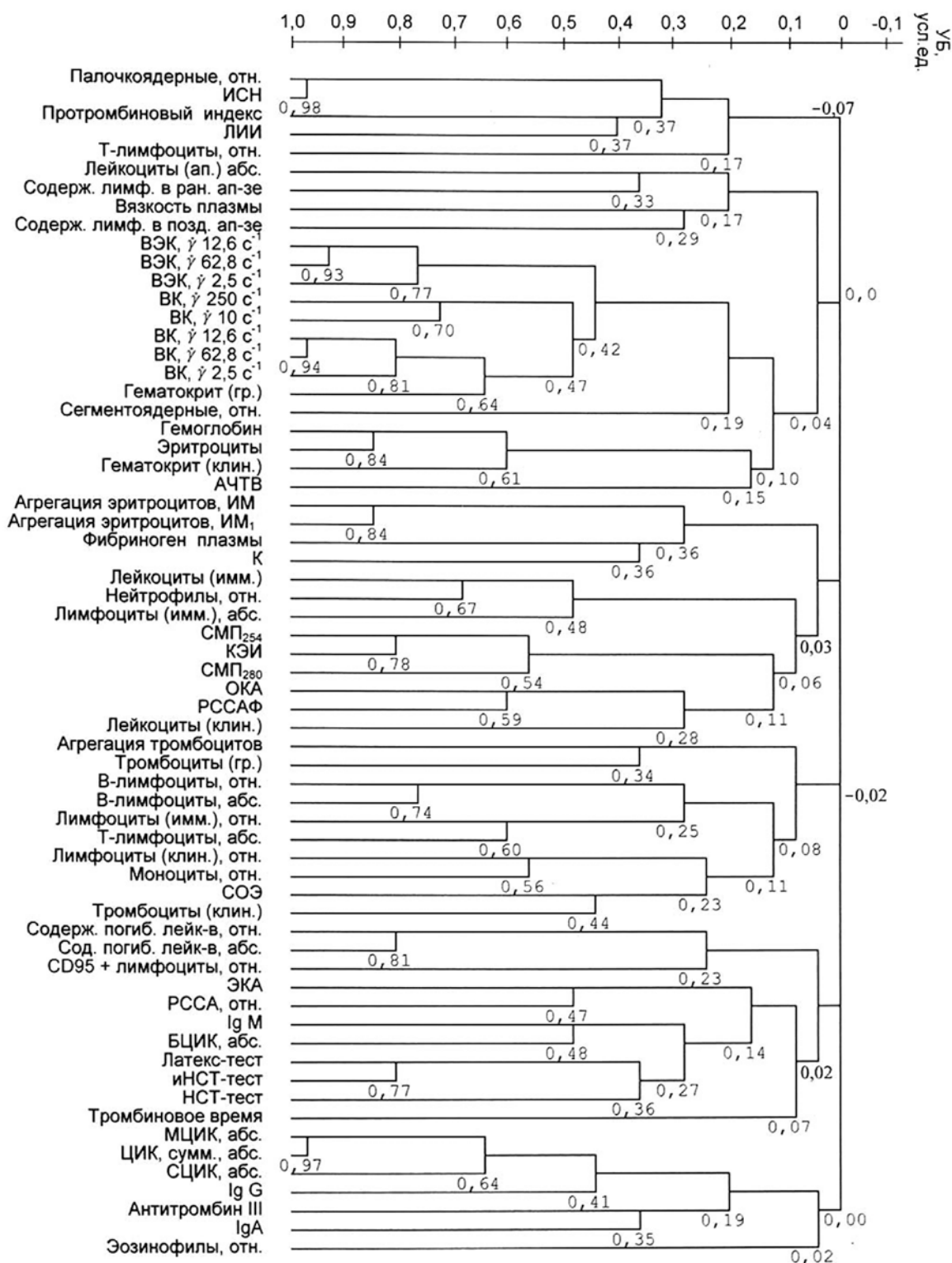
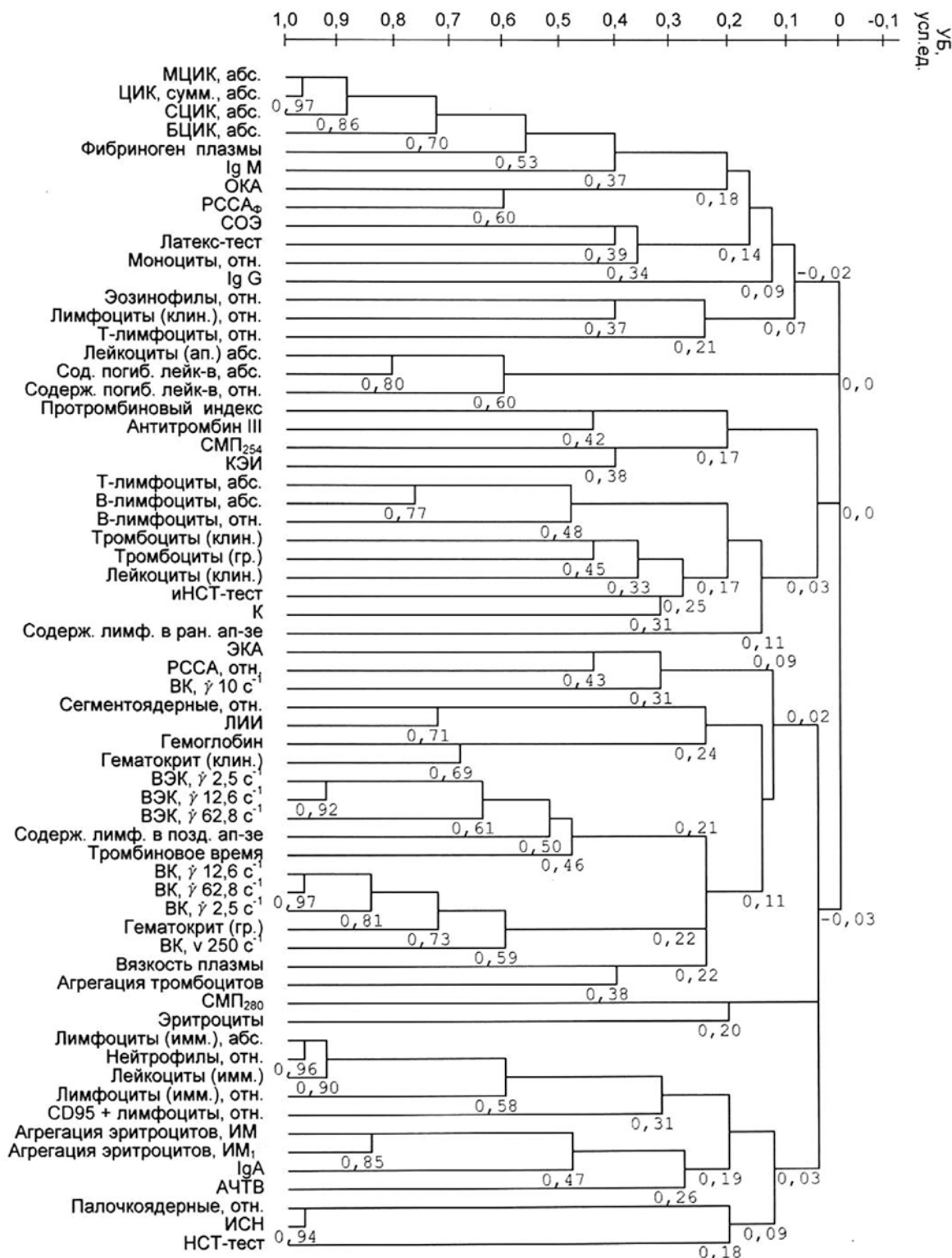


Рис. 3. Структурный портрет ответной реакции организма при оПЖ до лечения

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

прочная связь выявлена для их абсолютного количества (0,38), CD95+ (0,32) и содержания лимфоцитов в раннем апоптозе (0,30); s для показателей эндотоксикоза был -0,094.

Среди иммунологических показателей наибольший УБ обнаружен между МЦИК и абсолютным содержанием ЦИК (0,99), а s составил -0,045.



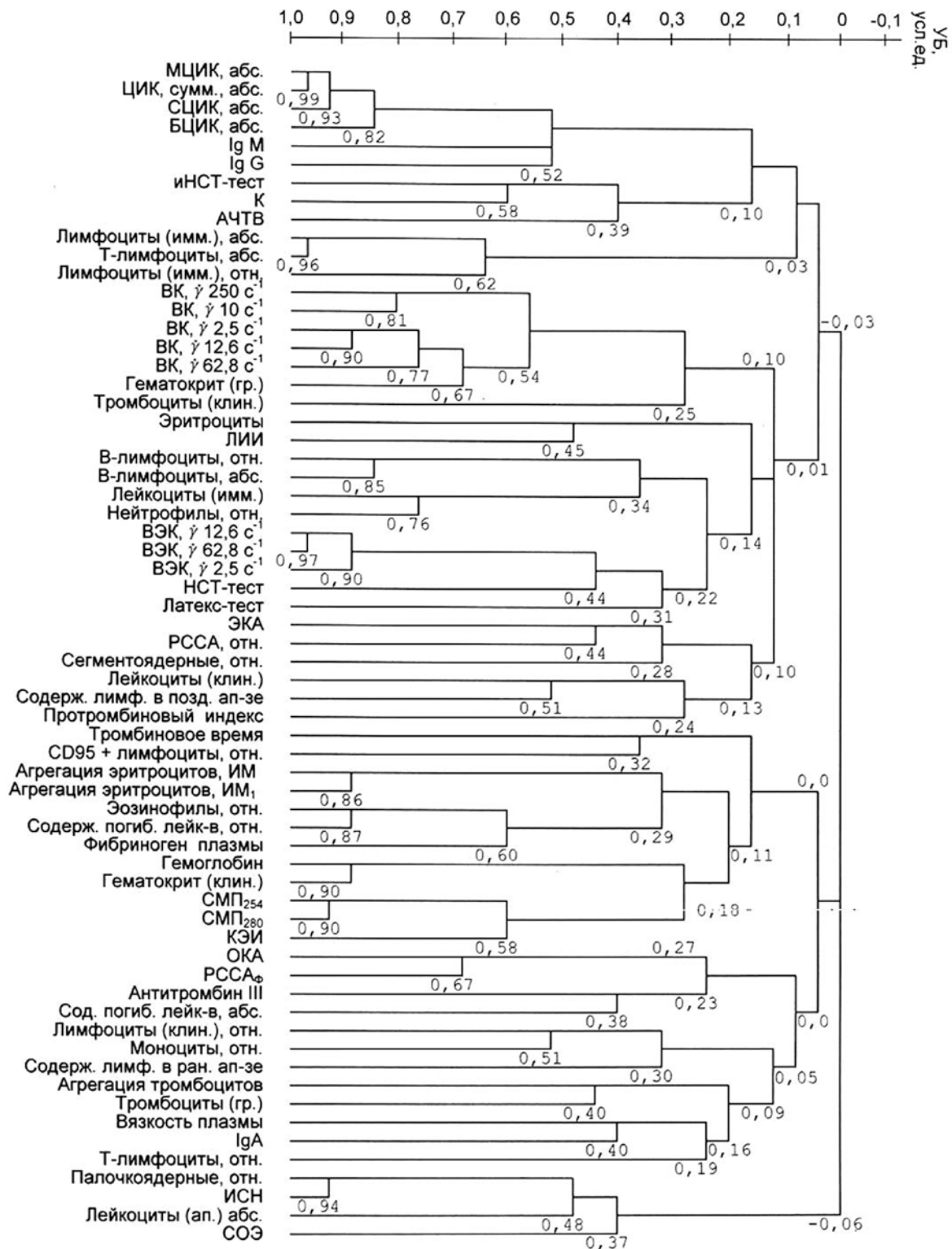
**Рис. 4. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ГБО и мексидола при оПЖ**

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

Отмечены выраженные связи между системами гемореологии и иммунитета с УБ 0,0–0,39,  $s = 0,014$ , в меньшей степени гемореологии и показателей эндотоксикоза – УБ 0,0–0,23 ( $s = -0,002$ ).

Величина  $s$  для систем гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза оказалась  $-0,046$ .

При оНТ после лечения (рис. 6) увеличился УБ для вязкости крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $12,6 \text{ c}^{-1}$



**Рис. 5. Структурный портрет ответной реакции организма при оНТ до лечения**

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

и  $62,8 \text{ с}^{-1}$  (0,99), а для вязкости крови при  $\dot{\gamma}$ , равной  $250 \text{ с}^{-1}$ , УБ остался примерно на том же уровне (0,79). Между показателями вязкоэластичности крови при  $\dot{\gamma}$ , равной 62,8, 12,6 и  $2,5 \text{ с}^{-1}$ ,

УБ уменьшились – до 0,89 и 0,68 соответственно, уменьшился также УБ для агрегации эритроцитов ИМ и ИМ<sub>1</sub> (0,77); s при этом значительно снизился, став  $-0,093$ .

В отношении показателей эндотоксикоза отмечены разнонаправленные изменения, значения УБ при этом варьируют от 0,22 (РССАф.) до 0,95 (ИСН). Показатели клеточного компонента токсемии в основном изменялись в сторону уменьшения УБ, наиболее заметного для содержания погибших лейкоцитов, – до 0,27 для их относительного и до 0,24 для их абсолютного содержания. Величина  $s$  для показателей эндотоксикоза, однако, возросла до  $-0,054$ .

Для системы иммунитета, напротив, значение  $s$  несколько уменьшилось, до  $-0,056$ .

Изменился также характер межсистемных связей. Связь между системами гемореологии и иммунитета значительно ослабла и в большей степени сохранялось между вязкостью, вискоэластичностью и относительным содержанием Т-лимфоцитов, АЧТВ и относительным содержанием В-лимфоцитов (УБ 0,06 и 0,29 соответственно) ( $s = 0,006$ ). В наибольшей степени оказались связаны показатели гемореологии и эндотоксикоза – вязкость, вискоэластичность крови и плазмы с ОКА, ЭКА и РССАф. (УБ 0,06), АТ III и относительного значения РССА (УБ 0,15);  $s$  у данных систем значительно увеличился – до 0,033. Величины УБ между системами иммунитета и показателями эндотоксикоза колебались от 0,03 до 0,27; значение  $s$  при этом существенно возросло – от 0,009 до 0,025.

Несколько упрочилась также связь между системами гемореологии, иммунитета, и показателями эндотоксикоза, а величина  $s$  стала больше, составив  $-0,031$ .

**Заключение.** С помощью КА удастся выявить как патогенетические особенности исходной картины обсуждаемых ОО в реабилитационном периоде, так и ее изменения под влиянием лечебных воздействий, отраженные показателями гемореологии, иммунитета и эндотоксикоза. Исследования в таком формате в клинической токсикологии, судя по доступным нам данным литературы, другими авторами не предпринимались.

При оПФС КА позволил выявить наибольшую взаимосвязь между гемореологическими показателями, что аналогично недавно опубликованным нами результатам, полученным с помощью ФА при использовании того же материала [41]. Судя по результатам как ФА, так и КА, после лечения изменения этих показателей оказываются сходными: они становятся менее значимыми, что более выражено при ФА в виде уменьшения доли объясняемой ими общей дисперсии, и может быть связано с положительным эффектом лечения.

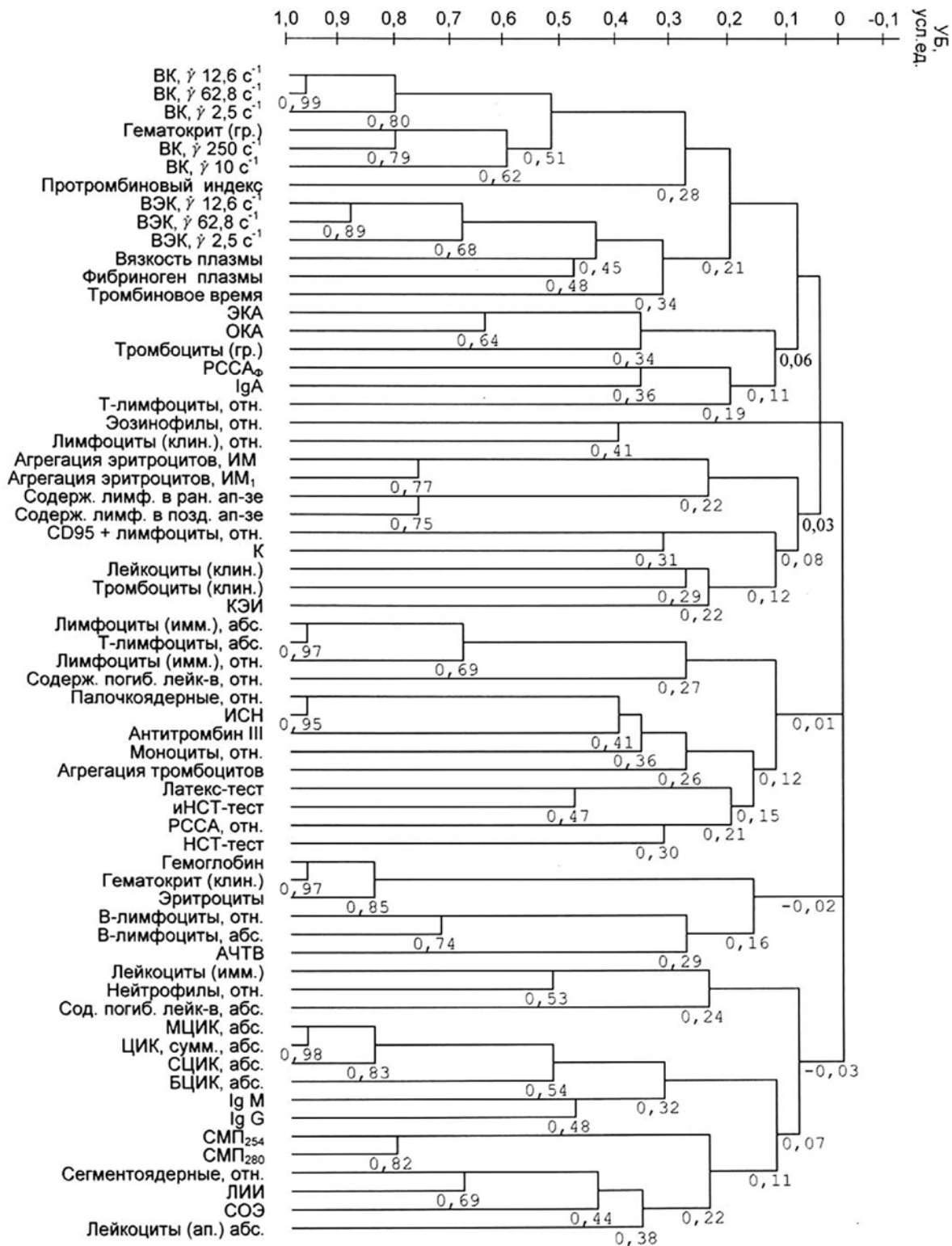
Также после лечения, по данным КА, для значительной части показателей эндотоксикоза и показателей клеточного компонента токсемии отмечено снижение их значимости  $s$  ее одновременным, почти двукратным возрастанием для

ЛИИ и некоторым увеличением  $s$ . На подобную, даже более выраженную тенденцию, указывали также результаты ФА. Благоприятным выглядел и заметное снижение прочности связи в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе, на наш взгляд отражающем уменьшение интенсивности воспалительного процесса.

В то же время использование КА при оПЖ прежде всего показало усиление после проведенного лечения устойчивости связи в этом комплексе. По данным ФА, изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе при оПЖ, напротив, характеризуются резким снижением его значимости. Среди показателей эндотоксикоза после лечения при КА в основном отмечается уменьшение прочности их связи, кроме ее существенного, более чем двукратного, возрастания для ЛИИ, с некоторым снижением при этом значения  $s$ . Аналогичное уменьшение значимости показателей эндотоксикоза наблюдалось и по результатам ФА. Устойчивость же связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза при этом несколько увеличилась.

Согласно данным КА, при оНТ до лечения высокой является значимость гемореологических показателей, тогда как после лечения для их большей части она уменьшается, что выражается более чем 5-кратным снижением величины  $s$ . После же лечения в значительной части случаев наблюдается тенденция к уменьшению прочности связей между показателями эндотоксикоза при ее существенном повышении для ЛИИ и некоторым возрастанием  $s$ . Сходная эволюция информативности упомянутых выше показателей обнаружена нами и при ФА [41].

Динамика показателей гомеостаза при оНТ, по данным КА проявившаяся значительным уменьшением прочности связей для большей части гемореологических показателей как свидетельства эффективности лечебных мероприятий, на наш взгляд, позволяет определенным образом трактовать результаты КА в двух других случаях. Существенно менее выраженное, чем при оНТ, ослабление внутрисистемных связей в системе гемореологии при оПФС и, особенно, их значительное усиление в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе при оПЖ могут свидетельствовать о сохраняющейся напряженности со стороны этих систем, остающихся в состоянии «тревоги», несмотря на проведенное лечение. Это, вероятно, является следствием тканевых повреждений при оПФС (пневмонии), где все же имеется положительный сдвиг в виде заметного снижения после лечения значения  $s$  для лейкоцитарно-лимфоцитарного комплекса и, особенно, при оПЖ (ожог желудочно-кишечного тракта), в то время как при оНТ преобладали хотя и стойкие, но преимущественно функциональные изменения со сторо-



**Рис. 6. Структурный портрет ответной реакции организма после лечения с помощью ГБО и мексидола у больных с оНТ**

Обозначения: клин. – клинический анализ крови, имм. – система иммунитета, гр. – система гемореологии, ап. – система апоптоза, отн. – относительное содержание, абс. – абсолютное содержание.

ны ЦНС. Как видно, КА в большей мере, чем ФА, отражает сформировавшиеся устойчивые связи между ведущими показателями патологического процесса, которые сохраняются весь период на-

блюдения за его течением на стационарном этапе. В силу этого в определенных случаях целесообразно дальнейшее наблюдение за больными на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Ситуация, наблюдавшаяся также при ФА [41], по данным КА, сложилась и для некоторых показателей эндотоксикоза, характеризуюсь возрастанием прочности их связей. При анализируемых отравлениях (оПФС, оПЖ, оНТ) она оказалась сходной для ЛИИ, что связано с повышением его значимости после лечения. В отношении ЛИИ следует также отметить, что еще раз подтверждается наше мнение о возрастании диагностической значимости этого маркера эндотоксикоза по сравнению с таковой в токсикогенной стадии [42]. Учитывая, кроме того, связь изменений ЛИИ с состоянием иммунной системы [43], показан лабораторный контроль в процессе восстановительного лечения и за показателями иммунитета.

Дополнительным диагностическим моментом является возможность оценки с помощью КА внутри- и межсистемных связей, отражающих активность функциональных систем [44]. При этом, с помощью КА, с учетом изменений значений *s*, при анализируемых ОО нами обнаружена положительная динамика связей в системах гемореологии, иммунитета и показателей эндотоксикоза, устойчивость которых в результате лечебных мероприятий, как правило, уменьшалась, во всех случаях в отношении систем гемореологии и иммунитета. С другой стороны, в большей части случаев возростала, зачастую значительно,

прочность парных межсистемных связей (гемореологии–иммунитета, гемореологии–эндотоксикоза). Связи между системами гемореологии и иммунитета и показателями эндотоксикоза при этом либо ослаблялись (оПФС), либо ненамного усиливались (оПЖ, оНТ). Указанные выше изменения прочности связи могут свидетельствовать о реакции организма на лечебные воздействия, направленной на поддержание баланса показателей гомеостаза в изменившихся условиях (табл.).

Обращает на себя внимание высокая прочность связей, наблюдаемая в кластерах, включающих ЦИК, особенно характерная для их общего содержания. Эта тенденция, касающаяся всех видов отравлений, представленных в данной работе, на наш взгляд, может явиться предметом дальнейших исследований.

Таким образом, оценка связей как между отдельными показателями гомеостаза с использованием КА, так и внутри- и межсистемных связей с помощью КА и ФА, охватывающих весь упомянутый выше диапазон их изменений [40], дает возможность получения новых сведений о патогенезе изучаемых ОО и более точное представление о реакции систем гомеостаза на патологический процесс и лечебные мероприятия.

Следует также отметить, что КА отличается сравнительно большей, чем ФА, чувствитель-

Таблица

**Изменения прочности связей между показателями гомеостаза и эндотоксикоза под влиянием лечения в реабилитационном периоде острых отравлений по данным кластерного анализа**

Вид отравления	Внутрисистемные связи				Парные межсистемные связи				Множественные межсистемные связи			
	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор	Показатель	До лечения, <i>s</i>	После лечения, <i>s</i>	Вектор
оПФС	Г	- 0,063	- 0,108	↓	Г-И	0,023	0,037	↓				
	И	- 0,052	- 0,118	↓	Г-Э	- 0,027	- 0,080	↓	Г-И-Э	- 0,048	- 0,063	↓
	Э	- 0,123	- 0,098	↑	И-Э	0,020	0,047	↑				
	ЛЛК	- 0,28	- 0,43	↓	-	-	-	-				
оПЖ	Г	- 0,055	- 0,067	↓	Г-И	0,0005	0,012	↑				
	И	- 0,039	- 0,061	↓	Г-Э	- 0,004	0,008	↑	Г-И-Э	- 0,038	- 0,026	↑
	Э	- 0,083	- 0,095	↓	И-Э	- 0,014	0,028	↑				
	ЛЛК	- 0,084	0,18	↑	-	-	-	-				
оНТ	Г	- 0,017	- 0,093	↓	Г-И	0,014	0,006	↓				
	И	- 0,045	- 0,056	↓	Г-Э	- 0,002	0,033	↑	Г-И-Э	- 0,046	- 0,031	↑
	Э	- 0,094	- 0,054	↑	И-Э	0,009	0,025	↑				

Обозначения: Г – система гемореологии; И – система иммунитета; Э – показатели эндотоксикоза; ЛЛК – лейкоцитарно-лимфоцитарный комплекс. Стрелки с одинарным оперением – умеренные сдвиги, стрелки с двойным оперением – значительные сдвиги.

ностью к нарушениям функционирования патогенетически наиболее значимых систем и, соответственно, большим прогностическим потенциалом.

Так как данные КА, как и ФА об информационно ценности анализируемых показателей отвечают их положительным сдвигам на фоне лечения при их оценке с помощью традиционного одномерного анализа и положительным же клиническим результатам (сокращение сроков разрешения пневмонии и лечения больных в 1,2–1,8 раза) [41, 45, 46], имеются объективные основания для использования КА в практических целях наряду с другими методами многомерного статистического анализа.

#### Выводы.

1. При оПФС до лечения кластерный анализ выявил наиболее тесную внутрисистемную взаимосвязь между показателями гемореологии (УБ 0,60–0,97,  $s = -0,063$ ), а наименьшую – для показателей эндотоксикоза (УБ 0,20–0,98,  $s = -0,123$ ). Имеются отчетливые связи между системами и гемореологии и иммунитета ( $s = 0,023$ ), в меньшей степени – между системами гемореологии и показателями эндотоксикоза ( $s = -0,027$ ). Величина  $s$  для связи между системами гемореологии и иммунитета и показателями эндотоксикоза составляет  $-0,048$ .

При оПФС после лечения отмечается ослабление внутрисистемных связей в системах гемореологии (УБ 0,19–0,97,  $s = -0,108$ ) и иммунитета (существенное уменьшение  $s$  от  $-0,052$  до  $-0,118$ ) с их возрастанием для показателей эндотоксикоза (УБ 0,3–0,91,  $s = -0,098$ ). Наблюдается заметное ослабление связи между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза ( $s = -0,080$ ), гемореологии и иммунитета ( $s = 0,037$ ) с уменьшением ее прочности между всеми представленными системами ( $s = -0,063$ ). Отмечаются заметные изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе, отражающем резистентность организма и наличие воспалительной реакции, проявившиеся уменьшением величины  $s$  от  $-0,28$  до  $-0,43$ .

2. При оПЖ до лечения высокая прочность связи имела лишь между отдельными показателями гемореологии с УБ до 0,93 и 0,94 и достаточно низким  $s$  для данной системы, составившим  $-0,055$ . УБ для показателей эндотоксикоза оказались 0,14–0,98, а  $s$  был  $-0,083$ . Для системы иммунитета величина  $s$  составила  $-0,039$ . Прочность связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза характеризовалась значением  $s$ , равным  $-0,038$ . УБ для показателей лейкоцитарно-лимфоцитарного комплекса колебались от 0,25 до 0,67, а  $s$  для него оказался  $-0,084$ .

При оПЖ после лечения снизилась прочность связей в системах гемореологии, иммунитета

и показателей эндотоксикоза с уменьшением значений  $s$  до  $-0,067$ ,  $-0,095$  и  $-0,061$  соответственно. Связь между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза (УБ 0,0–0,18) усилилась,  $s$  стал 0,008; упрочилась также связь между системами гемореологии и иммунитета (УБ от  $-0,03$  до 0,53) с резким возрастанием  $s$  от 0,0005 до 0,012. Устойчивость связей между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза несколько увеличилась с возрастанием величины  $s$  до  $-0,026$ . Наиболее существенными оказались изменения в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе: УБ для большей части его показателей увеличились – до 0,58–0,96, а значение  $s$  для данной системы выросло до 0,18.

3. При оНТ до лечения наибольшая связь выявлена между показателями гемореологии, особенно вязкостными и вискоэластичности крови (УБ 0,54–0,90);  $s$  для данной системы составил  $-0,017$ . Для показателей эндотоксикоза УБ колебались от 0,23 до 0,98, а  $s$  для этой системы оказался  $-0,094$ . Для системы иммунитета  $s$  составил  $-0,045$ . Отмечены отчетливые связи между системами гемореологии и иммунитета с УБ 0,0–0,39 ( $s = 0,014$ ), в меньшей степени между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза – УБ 0,0–0,23 ( $s = -0,002$ ). Прочности связи между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза соответствовала величина  $s$ , равная  $-0,046$ .

При оНТ после лечения наряду с преимущественным уменьшением УБ для вязкости и вискоэластичности крови отмечается резкое снижение значения  $s$  для системы гемореологии, до  $-0,093$ , величина  $s$  для показателей эндотоксикоза возросла до  $-0,054$ , а для иммунной системы она, напротив, уменьшилась до  $-0,056$ . Значительно ослабела связь между системами гемореологии и иммунитета ( $s = 0,006$ ), а между системой гемореологии и показателями эндотоксикоза прочность связи значительно увеличилась,  $s$  стал 0,033, значение  $s$  между системой иммунитета и показателями эндотоксикоза также существенно возросло – от 0,009 до 0,025. Несколько упрочилась также связь между системами гемореологии, иммунитета и показателями эндотоксикоза ( $s = -0,031$ ).

4. Учитывая сложность реакции показателей гомеостаза на различные воздействия, при использовании КА характер их сдвигов на проявления упомянутых острых отравлений и проводимые лечебные мероприятия в реабилитационном периоде следует оценивать с привлечением данных, свидетельствующих о прочности связей (уровней близости) как для отдельных показателей гомеостаза, так и величин внутри- и межсистемных связей.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Дюрэн Б., Оделл П. Кластерный анализ. Пер. с англ. М.: Статистика; 1977.
2. Мандель И.Д. Кластерный анализ. М.: Финансы и статистика; 1988.
3. Ельков А.Н., Ильяшенко К.К., Гольдфарб Ю.С., Суходолова Г.Н., Петров С.И. Опыт применения факторного анализа в клинической токсикологии. Препринт № 127 ин-та прикладной математики им. М.В. Келдыша. М.; 2005.
4. Сабаяев А.В., Голева О.П. Факторный анализ в изучении медико-социальных аспектов острых отравлений медикаментами у населения города Омска. Общ. здор. и здравоохран. 2015; (1): 23–26.
5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. 3-е изд. М.: ЛЕНАНД; 2014.
6. Айвазян С.А., Бухштабер В.М., Енюков И.С., Мешалкин Л.Д. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности. М.: Финансы и статистика; 1989.
7. Жамбю М. Иерархический кластер-анализ и соответствия. Пер. с англ. М.: Финансы и статистика; 1988.
8. Трюн Р.С. Cluster analysis. London: Ann Arbor Edwards Bros; 1939.
9. Смирнов Е.С. Таксономический анализ. М.: Изд-во Московского университета; 1969.
10. Гитис Л.Х. Статистическая классификация и кластерный анализ. М.: Изд-во Моск. гос. горного университета; 2003.
11. Гайдышев И. Анализ и обработка данных. Специальный справочник. СПб: Питер; 2001.
12. Концевая Н.А., Орлова И.В., Уродовских В.Н., Филонова Е.С., Турундаевский В.Б. Многомерный статистический анализ в экономических задачах. Компьютерное моделирование в SPSS. М.: Вузский учебник; 2017.
13. Райзин Дж.В., ред. Классификация и кластер. Пер. с англ. М.: Мир; 1980.
14. Бородулин А.И., Свиридова А.В., Судаков О.В. Использование кластерного анализа в диагностике ишемической болезни сердца. Прикладные информационные аспекты медицины. 2008; 11(2): 149–154.
15. Татевосян А.С., Тонян А.Г., Халафян А.А., Опольский А.Б., Щербина И.И. и др. Патогенетические критерии подвздошной почки. Урология и нефрология. 2004; (6): 9–15.
16. Судаков С.А. Кластерный анализ в психиатрии и клинической психологии. М.: Медицинское информационное агентство; 2010.
17. Дагаев В.Н., Лужников Е.А., Казачков В.И. Клиническая токсиметрия острых отравлений. Екатеринбург: Чароид; 2001.
18. Алехнович А.В., Иванов В.Б., Ильяшенко К.К., Ельков А.Н. Компенсаторные механизмы и приспособительные процессы при острых отравлениях психотропными препаратами. М.: Ваш полиграфический партнер; 2010.
19. Бадалян А.В., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Левина О.А. и др. Многомерный статистический анализ острых отравлений психофармакологическими средствами и прижигающими жидкостями в реабилитационном периоде: Pro. В кн.: Здоровье столицы. Матер. XIII Моск. Ассамбл., (Москва, 20–21 ноября 2014 г.). М.; 2014: 176–177.
20. Hagley A.C., Younger-Coleman N.O., Richards A.A., Nwokocha C.R., Pepple D.J. The effect of sildenafil on the elasticity of erythrocytes in homozygous sickle cell disease. Indian J. Med. Sci. 2011; 65(6): 243–249.
21. Varlet-Marie E., Guiraudou M., Fédoу C., Raynaud de Mauverger E., Durand F., Brun J.F. Nutritional and metabolic determinants of blood rheology differ between trained and sedentary individuals. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2013; 55(1): 39–54.
22. Ott C., Lardi E., Schulzki T., Reinhart W.H. The influence of erythrocyte aggregation on induced platelet aggregation. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2010; 45(2–4): 375–382.
23. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П., Меликян А.М., Щербанева О.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. Клини. мед. 1981; 59(10): 38–42.
24. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е., ред. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. М.: ГЭОТАР; 1998: 104–107.
25. Федоровский Н.М. Непрямая электрохимическая детоксикация: Посobie для последипломной подготовки врачей. М.: Медицина; 2004.
26. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело. 1941; (1): 31–35.
27. Капитаненко А.М., Дочкин И.М. Клинический анализ лабораторных исследований. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Воениздат; 1988.
28. Матвеев С.Б., Федорова Н.В., Клычкова Е.В., Вильк А.П., Годков М.А., Абакумов М.М. Эндогенная интоксикация в раннем послеоперационном периоде у больных сочетанной травмой живота с массивной кровопотерей. Клини. лабор. диагн. 2012; (6): 27–29.
29. Susin S.A., Zamzami N., Castedo M., Daugas E., Wang H.G., Geley S. et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas/APO-1/CD95- and ceramide-induced apoptosis. J. Exp. Med. 1997; 186(1): 25–37.
30. Itoh N., Yonehara S., Ishii A., Yonehara M., Mizushima S., Sameshima M. et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human surface antigen FAS can mediate apoptosis. Cell. 1991; 66(2): 233–243.
31. Lecoecur H., Ledru E., Prévost M.C., Gougeon M.L. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral human lymphocytes comparing ISNT, annexin-V and 7-AAD cytofluorometric staining methods. J. Immunol. Methods. 1997; 209(2): 111–123.
32. Zelenin A.V., Poletaev A.I., Stepanova N.G., Barsky V.E., Kolesnikov V.A., Nikitin S.M. et al. 7-Amino-actinomycin D as a specific fluorophore for DNA content analysis by laser flow cytometry. Cytometry. 1984; 5(4): 348–354.
33. Morse E.E., Yamase H.T., Greenberg B.R., Sporn J., Harshaw S.A., Kiraly T.R. et al. The role of cytometry in the diagnosis of lymphoma: a critical analysis. Ann. Clin. Lab. Sci. 1994; 24 (1): 6–11.
34. Joudal M., Holm C., Wigzell H. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. I. A large population of lymphocytes forming nonimmune rosettes with sheep red blood cells. J. Exp. Med. 1972; 136(2): 207–215.
35. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry. 1965; 2(3): 235–254.
36. Басина Ю.В., Стаховский Е.В. Фагоцитарная активность лейкоцитов крови животных при введении гомологичной лейкоцитарной массы. В кн.: Матер. IX Респ. конф. по переливанию крови. Минск; 1964: 32–33.
37. Бажора Ю.И., Тимошевский В.Н., Протченко П.З., Головченко А.Н. Упрощенный метод NBT-теста. Лаб. дело. 1981; (4): 198–200.
38. Горячева Н.В., Булава Г.В., Ветошкин А.Н., Годков М.А. Модификация определения циркулирующих иммунных комплексов различных величин в сыворотке крови человека. Клини. и лабор. диагн. 1997; (5): 77–79.
39. SPSS Statistics Base 17.0 User's Guide. SPSS Inc.; 2007.
40. Сизова Т.М. Статистика: учебное пособие. СПб.: СПб НИУ ИТМО; 2013. 176 с.
41. Бадалян А.В., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Боровкова Н.В., Клычкова Е.В. Использование факторного анализа для оценки эффективности лечения острых отравлений на этапе реабилитации. Токсикол. вест. 2017; (6): 17–30.
42. Бадалян А.В., Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Биткова Е.Е., Матвеев С.Б., Биткова Е.Е. Патогенез эндо-токсикоза и эволюция его маркеров в реабилитационном периоде отравлений психофармакологическими средствами. В кн.: Актуальные вопросы нефрологии, диализа, хирургической гемокоррекции и гематологии: сб тез. Междунар. науч.-практ. конф. ЦФО РФ совм. с 22-й конф. Моск. общ-ва гематологии, (Москва-Углич, 20–22 мая 2014 г.). М.; Углич; 2014: 4.
43. Большаков И.Н., Титовцев Р.Е., Камзалакова Н.И., Бондарь В.С., Хороших Л.В., Швецкий А.Г., и др. Лейкоцитарный индекс интоксикации и иммунологические нарушения при разлитом гнойном перитоните. Клини. мед. 1991; (6): 60–61.
44. Судаков К.В., ред. Функциональные системы организма: руководство. М.: Медицина; 1987.
45. Бадалян А.В., Боровкова Н.В., Гольдфарб Ю.С., Андреев Ю.В., Ельков А.Н. Нарушения показателей клеточного компонента токсемии и их коррекция при острых отравлениях в реабилитационном периоде. Токсикол. вест. 2015; (6): 2–9.
46. Бадалян А.В., Биткова Е.Е., Гольдфарб Ю.С., Хватов В.Б., Ельков А.Н., Левина О.А. Нарушения реологических показателей крови и их коррекция при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 65(1): 81–90.

**REFERENCES:**

1. Duran B.S., Odell P.L., eds. Cluster Analysis. A Survey. Berlin; Heidelberg: New York: Springer-Verlag, 1974. 146 p. (Russ. Ed.): Dyrun B., Odell P. Klasternyy analiz. Moscow: Statistika Publ.; 1977)
2. Mandel' I.D. Cluster Analysis. Moscow: Finansy i statistika Publ.; 1988. (In Russian)
3. El'kov A.N., Il'yashenko K.K., Gol'dfarb Yu.S., Sukhodolova G.N., Petrov S.I. Experience of factor analysis application in clinical toxicology. Working paper, No. 127. Moscow: IPM im MV Keldysha RAN; 2005. (In Russian)
4. Sabaev A.V., Goleva O.P. Factor analysis in the study of the medical-social aspects = of acute drugs intoxication at population of Omsk. Obshchestvennoe zdorov'e i zdoravookhraneniye. 2015; (1): 23–26. (In Russian)
5. Khalafyan A.A. Modern statistical methods of medical research. Moscow: URSS Publ., 2014. (In Russian)
6. Ayvazyan S. A., Bukhshtaber V. M., Enyukov I. S., Meshalkin L. D. Applied Statistics: Classification and Dimension Reduction. Moscow: Finansy i statistika, 1989. (In Russian)
7. Zhambyu M. Hierarchical cluster analysis and compliance. Moscow: Finansy i statistika Publ., 1988. (In Russian)
8. Tryon R.C. Cluster analysis. London: Ann Arbor Edwards Bros; 1939.
9. Smirnov E.S. Taxonomic analysis. Moscow: Izd-vo Moskovskogo universiteta Publ., 1969. (In Russian)
10. Gitis L.Kh. Statistical classification and cluster analysis. Moscow: Izd-vo Moskovskogo gosudarstvennogo gornogo universiteta Publ., 2003. (In Russian)
11. Gaydyshev I. Analysis and data processing. A special handbook. Saint Reterberg: Piter Publ., 2001. (In Russian)
12. Kontsevaia N.A., Orlova I.V., eds. Urodoyskikh V.N., Filonova E.S., Turundaevskiy V.B. Multivariate statistical analysis in economic tasks. Computer simulation in SPSS. Moscow: Vuzovskiy uchebnyk Publ., 2017. (In Russian)
13. J.van Rysin, ed. Classification and clustering. New York: Academic Press, 1977. 251 p. (Russ. Ed.): Rayzin Dzh.V., ed. Klassifikatsiya i klaster. Moscow: Mir Publ.; 1980)
14. Bородулин А.И., Свиридова А.В., Судаков О.В. Research of the parameter of daily variations of the intimate rhythm at patients with various functional classes of the stenocardia. 2008; 11(2): 149–154. (In Russian)
15. Tatevosyan A. S, Tonyan A.G., Khalafyan A.A., et al. Pathogenetic criteria of nephroptosis. Urologiya. 2004; (6): 9–15. (In Russian)
16. Sudaков С.А. Cluster analysis in psychiatry and clinical psychology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo Publ., 2010. (In Russian)
17. Dagaev V.N., Luzhnikov E.A., Kazachkov V.I. Clinical toxicometry of acute poisoning Ekaterinburg: Charoid; 2001. (In Russian)
18. Alekhovich A.V., Ivanov V.B., Il'yashenko K.K., El'kov A.N. Compensatory mechanisms and adaptive processes in acute poisoning with psychotropic drugs. Moscow: Vash poligraficheskiy partner, 2010. (In Russian)
19. Badalyan A.V., Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E.,



- Levina O.A. et al. Multivariate statistical analysis of acute intoxications provided psychotropic means and cauterizing liquids in the rehabilitation period: Pro. In: Proceedings of the XIII Moscow Assembly Health of the capital (Moscow, November 20–21, 2014). Moscow, 2014: 176–177. (in Russian)
20. Hagley A.C., Younger-Coleman N.O., Richards A.A., Nwokocho C.R., Pepple D.J. The effect of sildenafil on the elasticity of erythrocytes in homozygous sickle cell disease. *Indian J Med Sci.* 2011; Jun; 65(6): 243–249.
21. Varlet-Marie E., Guiraudou M., Fédou C., Raynaud de Mauverger E., Durand F., Brun J.F. Nutritional and metabolic determinants of blood rheology differ between trained and sedentary individuals. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013; 55(1): 39–54.
22. Ott C., Lardi E., Schulzki T., Reinhart W.H. The influence of erythrocyte aggregation on induced platelet aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2010; 45(2–4): 375–382.
23. Gabrielyan N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., Melikyan A.M., Shcherbaneva O.I. Diagnostic value of determination of middle molecules in blood plasma in renal diseases. *Klinicheskaya meditsina.* 1981; 59(10): 38–42. (in Russian)
24. Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E., eds. The albumin of blood serum in clinical medicine. B. 2. Moscow: GEOTAR Publ.; 1998. 104–107. (in Russian)
25. Fedorovskiy N.M. Indirect electrochemical detoxification. Moscow: Meditsina Publ., 2004. (In Russian)
26. Kalf-Kalif Ya.Ya. On the leukocyte intoxication index and its practical significance. *Vrachebnoe delo.* 1941; (1): 31–36. (in Russian)
27. Kapitanenko A.M., Dochkin I.M. Clinical analysis of laboratory studies. Moscow: Voenizdat Publ., 1985. (In Russian)
28. Matveev S.B., Fedorova N.V., Klychnikova E.V., Vil'k A.P., Godkov M.A., Abakumov M.M. The endogenous intoxication during the early post-operational period in patients with combined intraabdominal injury and massive loss of blood. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2012; (6): 27–29. (in Russian)
29. Susin S.A., Zamzami N., Castedo M., Daugas E., Wang H.G., Geley S., et al. The central executioner of apoptosis: multiple connections between protease activation and mitochondria in Fas /APO-1/CD95 – and ceramide-induced apoptosis. *J Exp Med.* 1997; 186(1): 25–37.
30. Itoh N., Yonehara S., Ishii A., Yonehara M., Mizushima S., Sameshima M., et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human surface antigen FAS can mediate apoptosis. *Cell.* 1991; 66(2): 233–243.
31. Lecoeur H., Ledru E., Prévost M.C., Gougeon M.L. Strategies for phenotyping apoptotic peripheral human lymphocytes comparing ISNT, annexin-V and 7-AAD cytofluorometric staining methods. *J Immunol Methods.* 1997; 209(2): 111–123.
32. Zelenin A.V., Poletaev A.I., Stepanova N.G., Barsky V.E., Kolesnikov V.A., Nikitin S.M., et al. 7-Amino-actinomycin D as a specific fluorophore for DNA content analysis by laser flow cytometry. *Cytometry.* 1984; 5(4): 348–354.
33. Morse E.E., Yamase H.T., Greenberg B.R., Sporn J., Harshaw S.A., Kiraly T.R., et al. The role of cytometry in the diagnosis of lymphoma: a critical analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 1994; 24 (1): 6–11.
34. Joudal M., Holm C., Wigsell H. Surface markers on human T- and B-lymphocytes. *J Exp Med.* 1972; 136(2): 207–215.
35. Mancini G., Carbonara A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry.* 1965; 2(3): 235–254.
36. Basina Yu.V., Stakhovskiy E.V. Phagocytic activity of blood leukocytes in animals with the introduction of homologous leukocyte mass. In: Proceedings of the IX national conference on blood transfusion. Minsk; 1964: 32–33. (in Russian)
37. Bazhova Yu.I., Timoshevskiy V.N., Protchenko P.Z., Golovchenko A.N. A simplified method NBT-test. *Laboratornoe delo.* 1981; (4): 198–200. (in Russian)
38. Goryacheva N.V., Bulava G.V., Vetoshkin A.N., Godkov M.A. Modification of definition of circulating immune complexes of various sizes in human blood serum. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika.* 1997; (5): 77–79. (in Russian)
39. SPSS Statistics Base 17.0 User's Guide. SPSS Inc., 2007.
40. Sizova T.M. Statistics. Saint Petersburg: SPb NIU ITMO, 2013. 176 p. (in Russian)
41. Badalyan A.V., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Bitkova E.E., Borovkova N.V., Klychnikova E.V. Using factor analysis for assessing the efficiency of treatment of acute poisoning in the rehabilitation stage. *Toksikologicheskii vestnik.* 2017; (6): 17–30. (in Russian)
42. Badalyan A.V., Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., El'kov A.N., Matveev S.B., Bitkova E.E. Pathogenesis of endotoxemia and the evolution of his markers in the rehabilitation period of poisoning provided psychotropic drugs. In: Collection of abstracts of international scientific and practical conference of the Central Federal district of the Russian Federation together with the 22nd conference of the Moscow society of Hematology "Topical issues of Nephrology, dialysis, surgical hemocorrection and hematopoiesis" (Moscow-Uglich, May 20–22, 2014). Moscow-Uglich, 2014: 4. (in Russian)
43. Bol'shakov I.N., Titovets R.E., Kamzalakova N.I. Leukocyte intoxication index and immunological disorders in case of spilled purulent peritonitis. *Klinicheskaya meditsina.* 1991; (6): 60–61. (in Russian)
44. Sudakova K.V., ed. Functional systems of the body. Moscow: Meditsina Publ., 1987. (In Russian)
45. Badalyan A.V., Borovkova N.V., Gol'dfarb Yu.S., Andreev Yu.V., El'kov A.N. Malformations of cellular components of toxemia and their correction at acute poisonings in rehabilitation period. *Toksikologicheskii vestnik.* 2015; (6): 2–9. (in Russian)
46. Badalyan A.V., Bitkova E.E., Gol'dfarb Yu.S., Khatov V.B., El'kov A.N., Levina O.A. Disturbances of rheological blood parameters and their correction in acute chemical poisonings at rehabilitation stage. *Tromboz, gemostaz i reologiya.* 2016; 65(1): 81–90. (in Russian)

A.V. Badalyan<sup>1,2</sup>, Yu.S. Goldfarb<sup>1,2</sup>, M.M. Potshkheriya<sup>1,2</sup>, M.A. Godkov<sup>1,2</sup>, A.N. Elkov<sup>1,2</sup>, E.E. Bitkova<sup>1</sup>, N.V. Borovkova<sup>1</sup>, E.V. Klychnikova<sup>1</sup>

## USE OF CLUSTER ANALYSIS FOR EVALUATION OF ACUTE POISONING REHABILITATION TREATMENT EFFICIENCY

<sup>1</sup> N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine, Healthcare Department of Moscow, 129090, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

Observations of 153 patients admitted to the toxicological department of the N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medicine after severe poisoning with psychopharmacological agents (36), cauterizing fluids (67) and neurotoxicants (drugs of the opium group, ethanol and psychopharmacological agents) (50) were summarized. A hierarchical cluster analysis was used to assess the systemic response of the body to a chemical injury of varying severity and the treatment used.

The data obtained shows that taking into account the complexity of the response of homeostasis indicators to various impacts the characteristics of the shifts to the manifestations of mentioned acute poisonings and treatment measures in the rehabilitation period with the use of cluster analysis should be evaluated using data that indicates changes in the strength of the bonds (proximity levels) both for individual indicators and for the values of intrasystemic connections in individual systems and between them.

Cluster analysis provides an opportunity to obtain new information about the pathogenesis of the studied poisonings and also has predictive capabilities. Changes in the assessed indicators obtained by cluster analysis correspond to their shifts in the process of one dimensional analysis, positive results of treatment (reduction of treatment duration) and, therefore, are recommended for practical use.

**Keywords:** acute poisoning, cluster analysis, treatment, hemorheology, endotoxemia, cellular component of toxemia.

Материал поступил в редакцию 24.05.2018 г.

УДК 616-099 : 615.9:099-07.08

## НАРУШЕНИЯ ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

В.А. Маткевич<sup>1,2,3</sup>, М.М. Поцхверия<sup>1,2,3</sup>,  
Ю.С. Гольдфарб<sup>1,3</sup>, А.Ю. Симонова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» 129090, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва, 125993, Российская Федерация

**П**роблема коррекции нарушенных показателей гомеостаза при критических состояниях, в том числе при острых отравлениях за последние годы обнаружила свою возрастающую значимость. В указанном отношении достаточно эффективны экстракорпоральные методы детоксикации (гемосорбция, гемодиализ и др.) и физио-химиогемотерапия. С их помощью достигаются положительные изменения гемореологических, иммунных и других показателей, что существенно повышает общий результат лечения больных. В то же время, целенаправленная коррекция нарушенных показателей гомеостаза вне детоксикационных мероприятий, до сих пор осуществляется преимущественно путем инфузионной терапии. Наряду с этим, в последние годы растет число научных работ, посвященных коррекции нарушений гомеостаза с помощью энтерального введения специальных растворов при неотложных состояниях. Однако такой подход, хотя, и технически простой, и физиологичный, до сих пор в клинической токсикологии не изучался, что побуждает к дальнейшим исследованиям в данном направлении.

**Ключевые слова:** острые отравления, нарушения гомеостаза, детоксикация, инфузионная терапия, энтеральная коррекция.

Проблема коррекции нарушений гомеостаза занимает центральное место в современной медицине, поскольку они неизбежно возникают при том или ином заболевании. Степень их выраженности определяет прогноз заболевания, а также объем и интенсивность лечебных мероприятий [1].

Обзор литературных источников свидетельствует о том, что различные нозологические формы острых отравлений (ОО) сопровождаются однотипными нарушениями гомеостаза. При этом их выраженность определяется специфичностью нозологической формы ОО и находится в прямой зависимости от степени тяжести и стадии интоксикации. При выраженных проявлениях ОО в токсикогенной стадии, характеризующейся наличием в биосредах организма экзогенных токсичных веществ, ха-

рактерны нарушения водно-электролитного баланса (ВЭБ), кислотно-основного состояния (КОС), газового состава крови, гемореологии, центральной гемодинамики (ЦГД), перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) крови, показателей иммунитета, а также температурного режима тела, микробиоценоза и проницаемости стенки кишечника [2,3]. В основе этих нарушений лежат экзотоксикоз и гипоксия, являющиеся пусковыми факторами проградияентного течения расстройств гомеостаза и развития сопутствующего эндотоксикоза (ЭТ) с образованием «порочного круга» [4]. В последние годы накопились сведения о том, что метаболические расстройства при синдроме эндогенной интоксикации приводят к образованию и поступлению в кровоток токсичных среднемолекулярных веществ

**Маткевич Виктор Анатольевич (Matkevich Victor Anatol'evich)**, д.м.н., научный консультант отделения лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, врач-токсиколог ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», matkevich@mail.ru

**Поцхверия Михаил Михайлович (Potskhveriya Mikhail Mikhaylovich)**, к.м.н., врач-токсиколог высшей категории, заведующий отделением острых отравлений и соматопсихиатрических расстройств ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», доцент кафедры ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, врач-токсиколог ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», potskhveriya@mail.ru

**Гольдфарб Юрий Семенович (Goldfarb Yurii Semenovich)**, д.м.н., заведующий отделением внешних научных связей ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», заведующий кафедрой ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, goldfarb@mail.ru

**Симонова Анастасия Юрьевна (Simonova Anastasiya Yur'evna)**, к.м.н., врач-токсиколог, ведущий научный сотрудник научного отделения лечения острых отравлений ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», старший научный сотрудник ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России», simonovatohy@mail.ru

белковой природы, которые объединяются под общим названием молекул средней массы. Эти структуры считаются неспецифическими материалами эндогенной интоксикации организма любого происхождения [5, 6].

Для нарушений ВЭБ при ОО, сопровождающихся экзотоксическим шоком, характерны гипокалиемия, гипернатриемия, гиповолемия, гемоконцентрация и гипергидратация интерстициального и клеточного секторов тканей [7, 8, 9]. Нарушения КОС при различных ОО регистрируются чаще всего в виде метаболического или смешанного ацидоза, сопровождаемого гипоксемией, гипо- или гиперкапнией [10,11]. При отравлениях психофармакологическими средствами, фосфорорганическими соединениями, дихлорэтаном, наркотиками и уксусной кислотой у подавляющей части больных гемореологические сдвиги характеризуются развитием гипервискозного синдрома со значительным повышением гематокрита, агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов (в 1,2–1,9 раза), вязкости плазмы и общей вязкости крови. Существенное повышение удельной вязкости крови (на 25–38%) при скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$  свидетельствует о нарушении микроциркуляции крови [4, 12,13]. Повышение вязкости крови и нарушение гемодинамики в капиллярном русле сопровождаются нарушениями показателей ЦГД по гипер-, а затем по гиподинамическому типу кровообращения [14, 15]. Нарушение соотношения ПОЛ/АОС, как правило, смещается в сторону активации ПОЛ со значительным (до 8-кратного) ростом коэффициента дисбаланса [16].

Характерно также развитие токсической иммунной депрессии с заметным (до 2-кратного) снижением содержания в крови относительного и абсолютного количества Т-лимфоцитов и функциональной неполноценностью В-лимфоцитов, приводящей к уменьшению (до 1,5-кратного) содержания в крови всех классов иммуноглобулинов при мало измененном уровне В-лимфоцитов. При этом может наблюдаться существенный (до 3-кратного) рост переваривающей способности лейкоцитов [12].

При некоторых видах тяжелых отравлений (барбитуратами и др.) снижается температура тела пациентов до  $35^{\circ}\text{C}$  и ниже. Гипотермия, сама по себе, вызывает расстройства сердечного ритма, снижение артериального давления, которые устраняются путем согревания тела пациента. В случаях отравлений нейролептиками, присоединения осложнений воспалительного характера и др., напротив, отмечается гипертермия (до  $40^{\circ}\text{C}$  и выше), которая, несмотря на проведение медикаментозной терапии, может держаться в течение нескольких суток, что чревато развитием судорог и усилением отека головного мозга [17, 18].

Исследования проницаемости стенки кишечника показали, что при критических состояниях, в том числе при ОО, отмечается повышение интенсивности кишечной резорбции и поступление во внутреннюю среду как малых, так средних и крупномолекулярных эндогенных химических соединений, в том числе, обладающих токсическими и антигенными свойствами [19, 20, 21, 22, 23, 24]. Наряду с этим, результаты работ В.А. Маткевича (2012), А.В. Бадаляна и соавт. (2016), К.К. Ильяшенко и соавт. (2017) свидетельствуют о том, что при ОО психофармакологическими препаратами наблюдается уменьшение (на 1-3 порядка) популяции бифидум- и лактобактерий и увеличение титров условно-патогенной флоры кишечника [25, 26, 27]. Известно, что при увеличении популяции условно-патогенной микрофлоры повышается ее вирулентность и инвазивность, что на фоне снижения колонизационной резистентности мукозной флоры и повышения проницаемости кишечного барьера увеличивает риск проникновения патогенов во внутреннюю среду организма [28]. Кишечная транслокация микробных тел, их токсинов, антигенов, в том числе, липополисахаридов способна запускать системную воспалительную реакцию с развитием внекишечных инфекционных осложнений и полиорганной недостаточности [29, 30]. По данным К.К. Ильяшенко и Е.А. Лужникова (2004) наиболее частым осложнением острых отравлений с высоким процентом летальности является пневмония [31].

Отклонения показателей гомеостаза от нормы и наличие эндотоксикоза как основной причины интоксикации, хотя и менее выраженные, чем в токсикогенной стадии, имеют место и при неблагоприятном течении ОО в реабилитационном периоде (присоединение пневмонии, развитие выраженных постожоговых изменений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при отравлениях веществами прижигающего действия и стойких проявлений токсикогипоксической энцефалопатии при отравлениях веществами, действующими на центральную нервную систему). При этом ведущими являются расстройства реологии и гемостаза, указывающие на склонность к образованию эритро- и тромбоцитарных агрегатов, а также нарушений вискоэластичности крови [13].

Следствием упомянутых выше многоплановых нарушений гомеостатических параметров и является развитие ЭТ с повышением уровня в крови его специфических маркеров – средних молекул (в 1,3–3,4 раза), общего содержания циркулирующих иммунных комплексов (в 1,7–2,9 раза), увеличением значений гематологических индексов интоксикации – лейкоцитарного, индекса сдвига нейтрофилов (в 1,8–5,4 раза), а также снижением эффективной концентрации альбумина (в 1,3–2

раза) и изменениями других тестов, характеризующих наличие эндотоксикоза [4].

Таким образом, при ОО наблюдаются сдвиги в патологическую сторону многих показателей гомеостаза, что требует их оперативной коррекции. Особенностью нарушений показателей гомеостаза при ОО является их перманентность в течение всего периода пребывания токсикантов во внутренней среде организма. Поэтому первоочередным условием прерывания патогенетического процесса нарушений гомеостаза является использование детоксикационного подхода, направленного на скорейшее удаление токсикантов экзо- и эндогенной природы из организма либо их инактивацию [2, 7].

Предшествующий клинический опыт показал, что это возможно прежде всего с помощью высокоэффективных методов искусственной детоксикации крови [32]. Позднее нашло применение воздействия на кровь физическими (лазерное и ультрафиолетовое облучение) и химическими (гипохлорит натрия, озон) факторами. Таким путем добивались коррекции показателей гомеостаза и эндотоксикоза при различных острых и хронических заболеваниях, что нередко существенно улучшало их течение [32, 33, 34, 35].

В случаях глубоких нарушений показателей гомеостаза при ОО их коррекция оказалась наиболее эффективной с помощью немедикаментозных методов, таких как сорбционных, диализно-фильтрационных, аферетических, а также физико-химической гемотерапии. В реабилитационном периоде с этой целью с успехом были использованы физиотерапевтические методы [3, 11, 36, 37].

В результате гемосорбции (ГС) преимущественные изменения наблюдаются со стороны гемореологических показателей, прежде всего агрегационных, в результате чего повышенная агрегация клеток крови снижается до значений, близких к норме. При этом сохраняется высокий фибринолитический потенциал крови, на фоне чего значительно возрастает уровень в ней продуктов деградации фибрин-фибриногена; уровень в крови фибриногена и плазминогена при этом уменьшается лишь в небольшой степени. Это свидетельствует о высвобождении продуктов деградации фибрин-фибриногена из микроциркуляторного русла, способствующего тем самым восстановлению микроциркуляторного кровотока. ГС сопровождается также активным очищением крови от средних молекул, исходно повышенный уровень которых снижается в среднем на 28%.

Дополнительной коррекции гемореологического статуса и гемодинамических показателей в значительной мере способствует магнитная гемотерапия (МГТ), которую следует использовать

до начала гемосорбции. Основным вкладом МГТ является существенное улучшение на ее фоне гемореологических показателей, преимущественно агрегационных, со снижением агрегации эритроцитов и тромбоцитов на 18–60%, что можно связать с информационно-резонансным эффектом магнитных полей на дзета-потенциал и эффектом эквидистантного расположения клеток крови [38]. Деагрегационное действие МГТ сопровождается также улучшением основных гемодинамических показателей после процедуры и особенно в процессе последующей ГС со снижением частоты выраженных гемодинамических расстройств (коллапсов) более чем в 2 раза (с 8,5% до 3,9%). Через сутки после МГТ артерио-венозная разница крови по кислороду увеличивается более чем в 1,7 раза. Достижимый эффект можно объяснить улучшением кровоснабжения тканей в результате МГТ, а также снижением травмирующего воздействия сорбента на форменные элементы крови (тромбоциты, нейтрофильные гранулоциты, фагоциты) с уменьшением выброса в кровь биологически активных веществ вазоплегического характера [12]. Кроме того, после МГТ происходит изменение баланса биогенных аминов в крови, а именно, повышается уровень серотонина и понижается содержание гистамина, что позитивным образом сказывается на стабилизации центральной гемодинамики [39]. Эффективной оказывается комбинация МГТ с последующей за ней ГС, позволяющая повысить элиминацию средних молекул в 2 раза [38].

Из литературы известно, что применение УФГТ существенно улучшает иммунный статус: на фоне изолированной УФГТ наблюдается повышение абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов на 90–100%, причем этот эффект удерживается в течение более суток. Использование УФГТ одновременно с ГС также сопровождается возрастанием их уровня непосредственно после процедуры, чего не наблюдается при одной только ГС; через сутки отмечается дальнейшее нарастание количественных изменений по этому тесту. Кроме того, в те же сроки переваривающая способность нейтрофилов (НСТ-тест) увеличивается более чем в 3 раза, что свидетельствует о повышении детоксикационного потенциала иммунной системы [12, 40]. О благоприятном действии УФГТ на показатели гомеостаза свидетельствует также улучшение состояния ПОЛ при включении УФГТ в детоксикационный комплекс наряду с МГТ и ГС. При этом было обнаружено, что с использованием УФГТ связана нормализация как уровня продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), так и токоферола (ТФ), отражающего состояние антиоксидантной системы. При этом содержание ДК и МДА было соответственно на 45% и 35%

ниже, а уровень ТФ был на 53% выше, чем на фоне только ГС и МГТ. Указанные положительные изменения, как и при МГТ, были получены в результате адекватного дозирования УФГТ [39]. Интенсивность и качество коррекции нарушенных показателей гомеостаза и ЭТ существенно повышаются при сочетанном использовании методов физиотерапии [41].

Как интегральный тест, свидетельствующий об уменьшении степени ЭТ и улучшении тканевого кровотока, мы расцениваем заметное улучшение оксигенации крови, присущее преимущественно использованию инфузий гипохлорита натрия (ГХН) (0,03% и 0,06% растворы) и наблюдаемое как при его изолированном применении (повышение  $p_aO_2$  в среднем на 83%), так и при комбинации ГХН с ГС, при которой наиболее заметные изменения наблюдаются в капиллярной крови в виде повышения ее оксигенации.

Эффект от использования ГХН наиболее был выражен при алкогольной интоксикации и отравлениях метгемоглобинообразующими ядами, сопровождавшихся выраженной гипоксией, что в первом случае проявлялось сокращением длительности алкогольной комы, а во втором – заметным снижением уровня метгемоглобина в крови [43, 44].

В этих же ситуациях для использования ГХН характерно также существенное снижение уровня в крови средних молекул, повышение их сорбируемости и возрастание эффективной концентрации альбумина [4].

Метод гипербарической оксигенации (ГБО) достаточно широко применяется для лечения острых экзогенных отравлений и направлен на усиление биотрансформации токсичных веществ, детоксикация которых происходит при непосредственном участии кислорода и без образования более токсичных метаболитов (оксид углерода, метгемоглобинообразующие вещества). Кроме того, ГБО используется в качестве патогенетического лечения гипоксических состояний, очень часто наблюдающихся в токсикологической практике. Сеансы ГБО способствуют также улучшению гемореологических и иммунных показателей, а также снижению уровня ЭТ [45].

В реабилитационном периоде сохраняющиеся нарушения показателей гомеостаза, преимущественно гемореологические, а также умеренные проявления ЭТ с успехом устранялись путем внутривенной лазерной гемотерапии, ГБО, мезодиэнцефальной модуляции, крайне высокочастотной (КВЧ) терапии, их комбинации с мексидолом. При этом отмечалось изменение гемореологических показателей в положительную сторону в пределах 12–40%, а значений лейкоцитарного индекса интоксикации и показателей клеточного компо-

нента токсемии – в 1,3–5 раз. Большой интерес при этом представляет модулирующий эффект КВЧ-терапии, проявляющийся сдвигом гемореологических показателей в сторону нормы, при их исходном отклонении в стороны больше-меньше нормы [13, 36].

Несмотря на достигнутые успехи немедикаментозной коррекции нарушений показателей гомеостаза при неотложных состояниях, в том числе и при ОО, наиболее широко употребляемым способом в этом направлении является инфузионно-трансфузионная терапия (ИТТ), для осуществления которой с целью длительного доступа к сосудистому руслу принята постановка катетера в периферическую или магистральную вену. С помощью различных инфузионно-трансфузионных сред таким способом осуществляется коррекция нарушений ВЭБ, КОС, гемореологии, ЦГД, температурного режима тела пациента и др.

Существуют способы и формулы расчета необходимого объема инфузионных сред – бикарбоната натрия для купирования ацидоза крови, электролитных растворов для коррекции нарушений концентрации макроэлементов плазмы и других лекарственных препаратов для каждого конкретного случая. Однако применяемые в общей реаниматологии расчеты не во всех случаях приемлемы при ОО. Это связано с тем, что при ОО внешний агент (токсикант) оказывает патологическое воздействие на организм не однократно, как, например, при механической или термической травме и т.д., а до тех пор, пока он не будет выведен из организма, что может занимать продолжительное время. Так, например, при отравлениях метиловым спиртом и этиленгликолем, в результате метаболизма которых в организме постоянно и интенсивно образуются муравьиная и щавелевая кислоты, соответственно, поддерживающие метаболический ацидоз. В силу проградентности этого процесса рассчитать в конкретный промежуток времени необходимое количество бикарбоната натрия для купирования ацидоза крови не представляется возможным. Поэтому при тяжелых ОО для своевременной коррекции нарушений гомеостаза, требуется многократный частый лабораторный контроль его показателей, необходимый для их соответствующей инфузионной коррекции, которая, тем не менее, не во всех случаях при таком подходе оказывается адекватной.

Другой системный недостаток ИТТ описали в своей работе П.Г. Брюсов и Г.В. Бутко (1994). Они показали, что в группе пострадавших, которым проводили ИТТ, на этапах наблюдения сохранялись высокие значения общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), рабочего индекса левого желудочка (РИЛЖ)

и медленные темпы снижения центрального объема крови (ЦОК), свидетельствовавшие о склонности к переполнению малого круга кровообращения, что отражало тенденцию к формированию гипердинамического типа кровообращения. При этом неизбежно возникала перегрузка миокарда и появлялись признаки развития застойных явлений в малом круге кровообращения. Клинически это подтверждалось высокими цифрами центрального венозного давления (ЦВД), данными рентгенологического исследования легких (усиление легочного рисунка за счет сосудистого компонента), результатами ЭКГ-исследования, свидетельствовавшими о перегрузке правых отделов сердца [46].

Частым осложнением инфузионного способа коррекции является развитие тканевой гипергидратации при введении неоправданно больших объемов гипо- и изотонических растворов, а также, осложненные с катетеризацией вен, которые усугубляют течение заболевания и требуют специального лечения [14, 68]. Интенсивная инфузия растворов как компонент метода «форсированный диурез» противопоказана лицам с несостоятельностью мочевыделительной функции почек, хронической сердечной недостаточностью, имеющей место на фоне преморбидных или возрастных изменений [7].

Во многих случаях более простым и доступным в сравнении с вышеперечисленными методами, и в то же время более физиологичным способом восстановления нарушений гомеостаза может оказаться энтеральный путь введения корректирующих агентов.

На современном этапе развития реаниматологии обозначились два подхода энтерального пути коррекции нарушений гомеостаза при неотложных состояниях: энтеральное питание (ЭП), или нутриционная поддержка с использованием специальных смесей, содержащих энергетические и пластические компоненты, применение которых не исключает ИТТ, и энтеральная коррекция (ЭК) с использованием различных растворов как альтернатива ИТТ [48, 49, 50, 51].

Энтеральная, или нутриционная, поддержка (терапия) – комплекс, способствующий обеспечению структурной целостности и оптимизации полифункциональной деятельности ЖКТ и, прежде всего, тонкой кишки как центрального гомеостатизирующего органа, включающий мероприятия общего и местного назначения, направленные на устранение гипоксии, коррекции гиповолемии, обеспечение оптимальной гемодинамики, купирование болевого синдрома и детоксикацию [48].

С помощью ЭП достигается коррекция нарушений водно-электролитного баланса, т.е. адекватное поступление воды и основных макро- и микроэлементов (калия, натрия, кальция и др.),

а также витаминов. С этой целью разработаны и в настоящее время применяются мономерные электролитные и пищевые, элементные и полуэлементные, полимерные сбалансированные и модульные смеси, а также смеси направленного действия, широко используемые в клинической практике [48].

Возможность ЭК гиповолемии при острой кровопотере, включая период развития торпидной стадии шока, была продемонстрирована вначале в эксперименте, а затем и в клинике [46, 49, 50]. Прежде всего, наиболее быстро восстанавливались объем циркулирующей плазмы (ОЦП), белка (за счет альбумина) и натрия. На фоне ЭК нормализация волевых показателей способствовала более физиологичному восстановлению гемодинамических параметров. Исходно высокие показатели ЦОК, ОПСС и частота сердечных сокращений уменьшались адекватно увеличению сниженных сердечного и ударного индексов (СИ), РИЛЖ, вызывая меньшую напряженность всех звеньев компенсаторной реакции. При этом выявленное на 2-е и 3-и сутки постгеморрагического периода интенсивное снижение ЦОК при постепенном увеличении СИ отражало более благоприятные условия функционирования сердечной мышцы, что свидетельствовало о меньшей выраженности застойных явлений в малом круге кровообращения и характеризовало восстановление циркуляторного гомеостаза по энергетически более выгодному нормоволевическому пути [46, 51, 52, 53].

Другим вариантом ЭК нарушенных показателей гомеостаза является отмывание слизистых ЖКТ (лаваж). Для желудочного и кишечного лаважа применяют химусоподобные глюкозо-электролитные растворы (ГЭР), которые через естественные водители ритма не только активизируют моторно-эвакуаторную функцию ЖКТ, но и способствуют сохранению и оптимизации гомеостатизирующей функции тонкой кишки, оказывая при этом минимальное трофическое воздействие на слизистую оболочку. Введение через зонд ГЭР в раннем постагрессивном периоде позволяет также более эффективно поддерживать водно-электролитный гомеостаз [46].

Проградиентное развитие пареза кишечника и нарушений транспорта его содержимого резко изменяют количество и качество внутрипросветной микрофлоры, нарушают барьерную функцию кишки, способствуя усилению всасывания продуктов распада из просвета кишечника и транслокации микроорганизмов и токсинов в кровотоки и просвет брюшной полости. ЖКТ таким образом становится источником эндогенной интоксикации. При острых хирургических заболеваниях дренирование паретически измененной тонкой кишки с последующим опорожнением не

всегда бывает достаточным для восстановления ее физиологических функций. В связи с этим в последние годы все чаще используется интестинальная терапия, позволяющая прежде всего достигнуть коррекции волеми и показателей ЦГД при уменьшении объема ИТТ и частоты осложнений, связанных с внутривенными трансфузиями [54, 55, 56].

Наши исследования по влиянию кишечного лаважа (КЛ) на параметры гомеостаза при ОО показали, что использование солевого энтерального раствора (СЭР) для промывания кишечника способствует устранению гиповолемии, гемоконцентрации, электролитного и кислотно-основного дисбаланса плазмы крови [57, 58]. Наблюдавшиеся эффекты объясняются тем, что часть раствора во время КЛ всасывается, а за счет массообмена через кишечную стенку между кровью и раствором, наполняющим кишечник, недостающие в организме элементы (вода и электролиты) поступают в кровь, а избыточные удаляются из крови и выводятся с промывными водами. Так, по закону электронейтральности (трансмембранной) нормализуется электролитный состав и водный баланс плазмы крови. По данным А.А. Алиева (1980), в процессе абсорбции в кишке жидкости, содержащей микронутриенты химуса, происходит мобилизация белков, депонированных в стенке кишки и печени, в результате чего эта жидкость поступает в кровь в виде плазмы. Мы наблюдали (2013) после КЛ повышение осмоляльности плазмы на 2,9–3,1% и уменьшение среднего объема эритроцита в среднем на 2,1% ( $p < 0,05$ ), что очевидно было связано с увеличением пула циркулирующего белка, способствовавшего перемещению избыточного объема воды из тканей в сосудистое русло и уменьшению их гипергидратации. При этом гематокрит снижался на 12–21,3 об.%, то есть, происходила гемодилюция. В результате КЛ устранялся дефицит ОЦК за счет увеличения ОЦП. Наряду с этим, во время КЛ уменьшалась выраженность метаболического ацидоза за счет элиминации избытка молочной кислоты при одновременном повышении до нормы содержания в крови бикарбоната. Коррекция КОС сопровождалась улучшением газового состава артериальной крови – снижением парциального давления углекислого газа в 1,2 раза и увеличением в 1,8 раза парциального давления кислорода [58].

При синдроме повышенной вязкости крови, вызванном ОО психофармакологическими средствами (ПФС), после КЛ гемореологические показатели снижаются и приближаются к физиологическому уровню. Кажущаяся вязкость крови при скорости сдвига  $250 \text{ с}^{-1}$  уменьшается в среднем на 15%, а при скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$  – на 27%. Одновременно вязкость плазмы снижается в сред-

нем на 17%, удельная вязкость крови (при скорости сдвига  $10 \text{ с}^{-1}$ ) – на 19%, агрегация эритроцитов – на 11%, а время свертывания крови увеличивается почти в 1,5 раза [59]. Эти изменения косвенно свидетельствуют о прекращении образования сладшей форменных элементов и улучшении кровообращения в микроциркуляторном русле. Наряду с этим устранение гиповолемии приводит к увеличению ударного объема сердца более чем на 20%. В итоге нормализуется среднее артериальное давление [58]. По мнению М.А. Уманского и Н.П. Страпко (1976) гемодилюция, улучшение реологических характеристик крови и капиллярного кровотока повышают насосную функцию сердца без дополнительных энергетических затрат миокардиоцитов [14].

После КЛ при неосложненном течении отравлений ПФС отмечается значительное (в 2 и более раз) увеличение содержания в крови абсолютно и относительного количества Т- и В-лимфоцитов. При тяжелых отравлениях ПФС, осложненных пневмонией, исходно наблюдается снижение гуморального ответа (уровень иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов – ЦИК). После КЛ у этих больных отмечается существенное (до полутора кратного) увеличение в периферической крови количества лимфоцитов и абсолютного количества Т-лимфоцитов. При этом фагоцитарная активность нейтрофилов возрастает почти на 25%, а метаболическая – на 1/3. Уровень иммуноглобулинов в периферической крови на фоне проведения КЛ практически не изменяется, но значительно, в 1,4–3 раза, увеличивается содержание различных фракций ЦИК. КЛ не влияет на комплексообразование у пациентов с адекватным иммунным ответом на интоксикацию и стимулирует образование ЦИК у пациентов со сниженным гуморальным ответом. Приведенные данные свидетельствуют о том, что после КЛ происходит активация адаптивного иммунитета [58].

В результате КЛ отмечается тенденция к снижению активности прооксидантной системы и повышению антиоксидантной защиты со снижением коэффициента дисбаланса  $K$  на 52,6% за счет снижения ДК на 39%, МДА на 7,8% и повышения содержания в крови ТФ на 20%, а церулоплазмينا на 23% [58].

Благодаря интенсивному теплообмену в кишечнике удается за короткое время КЛ путем изменения температуры раствора ( $38\text{--}40^\circ\text{C}$  при гипотермии либо  $20\text{--}22^\circ\text{C}$  при гипертермии) привести к норме температурный режим тела пациента как при исходной гипо-, так и гипертермии [58].

Обнаруженные нарушения состава микробиоценоза при ОО, соответствовавшие I–III степени, устранялись во время КЛ за счет элиминации по-

лостной (условно-патогенной) при сохранности мукозной (резидентной нормофлоры) с последующей ее пролиферацией. Такой же саногенный эффект КЛ наблюдали у практически здоровых добровольцев: устранение синдрома избыточного роста условно-патогенной флоры при сохранности нормофлоры. Элиминация широкого видового состава условно-патогенных микроорганизмов с помощью КЛ свидетельствует об универсальности его лечебного воздействия на микробиоценоз кишечника [58].

Санация ЖКТ с помощью КЛ, в свою очередь, способствует уменьшению потока эндотоксикантов из энтеральной во внутреннюю среду организма, что проявляется в снижении уровня липополисахаридов в крови при отравлениях ПФС на 50% (при исходном 10-кратном превышении нормы). При этом, в группе больных с этой патологией отмечалось снижение частоты пневмонии в 1,5–2,8 раза, а смертельных исходов, связанных с этим осложнением в 7,1 раза [58].

Таким образом, нарушения тех или иных показателей гомеостаза являются составной частью проявлений различных видов отравлений. Основными принципами лечения больных с острыми отравлениями на сегодняшний день являются: детоксикация организма, поддержание витальных функций и коррекция параметров гомеостаза при их нарушениях, профилактика и устранение осложнений. Перечисленные лечебные мероприятия проводятся либо одновременно, либо в определенной последовательности в зависимости от вида и тяжести отрав-

ления. Методы детоксикации способствуют коррекции нарушенных параметров гомеостаза как за счет снижения интенсивности или прекращения действия токсического агента на пострадавшего, так и за счет их неспецифических лечебных механизмов [32].

Результаты экспериментальных и единичных клинических работ показали, что ЭК как составная часть интенсивной терапии при критических состояниях является простым и эффективным методом восстановления основных параметров гомеостаза. Однако, до настоящего времени недостаточно изучены механизмы ее лечебного действия, не разработаны показания к ее применению при неотложных состояниях различной этиологии, в том числе, при ОО, не разработаны методические подходы, нет единого мнения исследователей о составе и оптимальном объеме энтеральных смесей для ЭК. По этим причинам отсутствуют стандарты и протоколы, регламентирующие ее применение.

Таким образом, приходится констатировать факт, что в настоящее время, доминирующее положение среди существующих подходов к коррекции нарушений гомеостаза при ОО, несмотря на ее недостатки, по-прежнему остается за ИТТ.

Наряду с этим, простота, физиологичность, доступность и эффективность ЭК расстройств гомеостаза определяют перспективность ее применения при ОО, в том числе веществами прижигающего действия [60]. Это обстоятельство побуждает к дальнейшим исследованиям в данном направлении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Крыжановского Г.Н., ред. Дизрегуляторная патология: руководство для врачей и биологов. М.: Медицина; 2002.
2. Лужникова Е.А., ред. Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012.
3. Хоффман Р., Нельсон Л., Хауланд М.-Э. и др. Экстренная медицинская помощь. пер. с англ. М.: Практика; 2010.
4. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Марупов А.М. Эндотоксикоз при острых экзогенных отравлениях. М.: БИНОМ; 2008.
5. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме. Эфферентная терапия. 2000; 4: 3–14.
6. McClave S.A., Lowen C.C., Martindale R.G. The 2016 ESPEN Avid Wretling lecture: The gut in stress. Clin Nutr. 2018; 37(1): 19–36.
7. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина; 2000.
8. Костомарова Л.Г. Нарушения гемодинамики и их коррекция при острых заболеваниях химической этиологии. В кн.: Лужников Е.А., ред. Неотложная клиническая токсикология. - М.: Медпрактика-М.; 2007: 95–104.
9. Ильяшенко К.К., Лужников Е.А., Симонова А.Ю., Ельков А.Н., Капитанов Е.Н., Николаев Д.В. Оценка водного баланса у больных с острыми отравлениями психотропными препаратами. Общая реаниматология. 2010; 6: 34–40.
10. Лужников Е.А., Муромов А.Л., Фандей А.Н. Изменения кислотно-щелочного равновесия при острых отравлениях барбитуратами. Терапевтический архив. 1971; 10: 96–97.
11. Фандей А.Н., Осьмаков В.Я. К вопросу изучения кислотно-щелочного равновесия при отравлении уксусной эссенцией в клинике и эксперименте. В кн.: Острая почечная и печеночная недостаточность токсической этиологии: сборник трудов научно-практической конференции по клинической токсикологии 16–18 мая 1973г. М.: МНИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 1976; т. 22: 69–72.
12. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Физиогемотерапия острых отравлений. М.: Медпрактика-М.; 2002.
13. Бадалян А.В., Биткова Е.Е., Гольдфарб Ю.С., Хватов В.Б., Ельков А.Н., Левина О.А. Нарушения реологических показателей крови и их коррекция при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; 1(65): 81–90.
14. Уманский В.А. Применение метода гемодилюции при операциях на органах брюшной полости: методические рекомендации. Киев; 1976.
15. Маткевич В.А., Симоненков А.П., Савина А.С., Петров С.И., Гольдфарб Ю.С., Федорова Н.В. и др. Применение серотонина адипината при тяжелых отравлениях препаратами группы опия. В кн.: Человек и лекарство: IV Российский научный конгресс. 8–12 апреля 1997г. Москва. М.; 1997: 82.
16. Белова М.В., Ильяшенко К.К., Лужников Е.А. Окислительный стресс в неотложной токсикологии. Общая реаниматология. 2009; 6: 40–44.
17. Гипотермия. Травма. Режим доступа: [http://www.medsite.com.ua/medicine\\_zabolevaniya\\_hypothermia\\_361.html](http://www.medsite.com.ua/medicine_zabolevaniya_hypothermia_361.html)
18. Неирогенная гипертермия (повышение температуры тела). Режим доступа: [http://ilive.com.ua/health/neirogennaya-gipertermiya-povyshenie-temperatury-tela\\_107727i15946.html](http://ilive.com.ua/health/neirogennaya-gipertermiya-povyshenie-temperatury-tela_107727i15946.html)
19. Рейник В.Л., Шефер Т.В., Ивницкий Ю.Ю. Интенсификация диффузии аммиака из пищеварительного тракта крысы при острой барбитуратной интоксикации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; 145(1): 20–23.
21. Лейдерман И.Н., Сенцов В.Г., Воронцов С.В. Феномен повышенной кишечной проницаемости как проявление синдрома кишечной недостаточности (СКН) у больных с отравлениями прижигающими жидкостями средней и тяжелой степени. Intensive Care Journal. 2008; Режим доступа: <http://icj.ru/journal/number-2-2008/158-phenomen-povyshennoy-kishechnoy-pronicaemosti-kak-proyavlenie-sindroma-kishechnoy-nedostatocnosti-skn-u-bolnyh-s-otravleniyami-prizhigayuschimi-zhidkostyami-sredney-i-tyazhelyy-stepeni.html>
22. Wiersinga W.J. The gut microbiome takes center stage in critical care. Curr Opin Crit Care. 2017; 23(2):140–142.
23. Meng M., Klingensmith N.J., Coopersmith C.M. New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. Curr Opin Crit Care. 2017; 23(2):143–148.
24. Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J. Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. Curr Opin Crit Care. 2017; 23(2):167–174.
25. Марино Пол Л. Интенсивная терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа; 20
26. Маткевич В.А. Кишечный лаваж. В кн.: Лужникова Е.А., ред. Медицинская токсикология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012: 162–186.
27. Бадалян А.В., Ильяшенко К.К., Васина Т.А., Гольдфарб Ю.С., Ельков А.Н., Лужников Е.А. Нарушение микробио-



ценоза кишечника и его коррекция на этапе реабилитации у больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2016; 4: 32–36.

28. *Ильяшенко К.К., Белова М.В., Васина Т.А., Симонова А.Ю., Поцверья М.М., Клюев А.Е.* Нарушения микробиоценоза кишечника и его коррекция у больных старше 60 лет с острыми отравлениями психофармакологическими препаратами. В кн.: Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы: Материалы Всероссийской конференции. 12–13 октября 2017 г. Казань. Казань; 2017: 178.
29. *Шендеров, Б.А.* Медицинская микробная экология и функциональное питание: в 3-х т. М.: ГРАНТЬ; 1998; т. 1.
30. *Dickson R.P.* The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(1): 59–72.
31. *Ohland C.L., Jobin C.* Microbial activities and intestinal homeostasis: a delicate balance between health and disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1(2): 28–40.
32. *Ильяшенко К.К., Лужников Е.А.* Токсическое поражение дыхательной системы при острых отравлениях. М.: ИД Медпрактика-М; 2004.
33. *Лужников Е.А., Мусселиус С.Г., Гольдфарб Ю.С.* Детоксикационная терапия: руководство для врачей. СПб.: Лань; 2000.
34. *Корочкин И.М., Картемищев К.В., Капустина Г.М., Лешков С.Ю., Беркинбаев С.Ф., Веркеина Н.С.* и др. Клиникопатогенетические аспекты эффективности лазерной терапии больных при ишемической болезни. *Советская медицина.* 1988; 1: 23–27.
35. *Федоровский Н.М.* Непрямая электрохимическая детоксикация. *Анестезиол. и реаниматол.* 1995;6:46–50.
36. *Алехина С.П., Щербатюк Т.Г.* Озонотерапия: клинические и экспериментальные аспекты. Саратов: ФГУП РФЯЦ-ВНИИЭФ; 2004.
37. *Бадалян А.В., Чукина Е.А., Гольдфарб*

- Ю.С., Щеткин В.А., Боровкова Н.В., Биткова Е.Е.* и др. Использование КВЧ-терапии в комплексном лечении тяжелых отравлений прижигающими жидкостями в реабилитационном периоде. Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. 2016; 4: 194–202.
38. *Лаврентьев А.А., Сертаков А.В., Грибова Н.Г.* Интенсивная терапия острых отравлений психофармакологическими соединениями с применением инфузионной озонотерапии: методические рекомендации. Воронеж; 2008.
39. *Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мисоловлин Я.И., Буркина И.А.* Использование магнитной гемотерапии в комплексной детоксикации при острых экзогенных отравлениях. *Клиническая медицина.* 1995; 3: 37–40.
40. *Гольдфарб Ю.С., Федорова Н.В., Давыдов Б.В., Голиков П.П.* Изменения уровня биогенных аминов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы при использовании гемосорбции и физиогемотерапии в лечении острых экзогенных отравлений. В кн.: Актуальные проблемы и перспективы развития современной реаниматологии: Материалы международного симпозиума, посвященного 85-летию академика РАМН В.А. Неговского. 16–18 марта 19Москва. М.; 1994: 94–
41. *Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Поцверья М.М., Ястребова Е.В.* Ультрафиолетовое облучение крови в интенсивной терапии острых экзогенных отравлений. *Анестезиология и реаниматология.* 1989; 4: 31–
42. *Гольдфарб Ю.С., Лужников Е.А., Ястребова Е.В.* Детоксикационные эффекты физико-химической гемотерапии при острых экзогенных отравлениях. *Анестезиология и реаниматология.* 1998; 6: 7–11.
43. *Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С.* Коррекция нарушений химического гомеостаза при острых экзогенных отравлениях. *Эфферентная терапия.* 1995; 3: 3–
44. *Петров С.И., Гольдфарб Ю.С., Колдаев А.А.* Возможности использования гипохлорита натрия в терапии алкогольной комы. В кн.: 2-й съезд токсикологов

- России. 10–13 ноября 2003 г. Москва. М.; 2003: 398–3
45. *Петров С.И., Ельнов А.Н., Лужников Е.А.* и др. Применение гипохлорита натрия в терапии острых отравлений метгемоглобинообразователями. *Анестезиология и реаниматология.* 2005; 3: 67–70.
46. *Ермолов А.С., Епифанова Н.М., Ромасенко М.В.* и др. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии при острых экзогенных отравлениях. *Анестезиология и реаниматология.* 1998; 6: 16–19.
47. *Брюсов П.Г., Бутко Г.В.* Энтеральная коррекция гемодинамики при массивной кровопотере. *Вестник хирургии.* 1998; 1: 39–
48. *Аграненко В.А., Скачилова Н.И.* Гемотрансфузионные реакции и осложнения. М.; 1986.
49. *Луфта В.М., Багненко С.Ф.*, ред. Руководство по клиническому питанию. 2-е изд. СПб.: Арт-Экспресс; 2013.
50. *Баклыкова Н.М.* Состав и приготовление сред для внутрикишечного введения при перитоните: методические рекомендации. М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 1986.
51. *Гальперин Ю.М., Ковальская К.С., Кратковский Г.Б.* Энтеральные инфузии мономерно-электрических растворов при массивных кровопотерях. *Хирургия.* 1988; 4: 75–80.
52. *Косточенко А.Л., Железный О.Г., Шведов А.К.* Энтеральное искусственное питание в клинической медицине. Петрозаводск: ИнтелТек; 2001.
53. *Ковальская К.С., Короткова Т.В., Палаионов А.С.* Выбор раствора для энтеральной коррекции последствий кровопотери. *Патологическая физиология.* 1987; 3: 38–41.
54. *Ершова И.Б., Мочалова А.А., Черноусова С.Н., Хатнюк В.А., Коломина Т.Б.* Актуальность пероральной регидратации как естественного метода восполнения водно-солевого баланса организма. *Здоровье ребенка.* 2012; 8 (43): 105–107.
55. *Шестопалов А.Э., Эфименко Н.А., Пасько В.Г., Григорьев А.И., Ушаков И.И.*

- и др. Энтеральная коррекция метаболических нарушений с использованием смеси «нутрилан м.с.» в интенсивной терапии. *Вестник интенсивной терапии.* 1998; 3: 45–50.
56. *Маткевич В.А., Лужников Е.А., Буркина И.А., Биткова Е.Е.* Кишечный лаваж как метод коррекции метаболических расстройств при неотложных состояниях, обусловленных экзо- и эндотоксикозом. В кн.: Парентеральное и энтеральное питание: Материалы XII Международного конгресса с международным участием. 3–4 декабря 2008г. Москва. М.; 2008: 36–37.
57. *Бердников Г.А., Александрова И.В., Иванов П.А.* и др. Кишечный лаваж как метод детоксикации в комплексной терапии деструктивного панкреатита. *Вестник новых медицинских технологий.* 2007; 4: 45–47.
58. *Маткевич В.А., Буркина И.А., Симонова А.Ю., Ельнов А.Н.* Коррекция гомеостаза с помощью кишечного лаважа при острых отравлениях. В кн.: Здоровье столицы: Материалы VIII Московской ассамблеи. 17–18 декабря 2009 г. Москва. М.; 2009: 218–219.
59. *Маткевич В.А.* Энтеральная детоксикация организма при острых пероральных отравлениях. Автореф. дисс... докт. мед. наук. СПб.; 2013.
60. *Буркина И.А., Маткевич В.А., Бурдыга Ф.А., Биткова Е.Е.* Влияние кишечного лаважа на гемореологический статус больных с острыми отравлениями психофармакологическими средствами. В кн.: Методы детоксикации при острых отравлениях: Материалы городской научно-практической конференции. М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского; 2010; т.2:14: 16–18.
61. *Маткевич В.А., Поцверья М.М., Симонова А.Ю.* и др. Первый опыт применения кишечного лаважа при отравлениях прижигающими жидкостями. В кн.: Оказание скорой и неотложной медицинской помощи на современном этапе. Достижения и перспективы: Материалы Всероссийской конференции. 12–13 октября 2017 г. Казань. Казань; 2017:182.

## REFERENCES:

1. *Kryzhanovskogo G.N.* Disregulatory pathology: a guide for physicians and biologists. Moscow: Meditsina Publ., 20(in Russian)
2. *Luzhnikov E.A.*, ed. Medical toxicology. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 20(in Russian)
3. *Hoffman R., Nel'son L., Khauland M.E.* Emergency medical care. Moscow: Praktika Publ., 20(in Russian)
4. *Luzhnikov E.A., Gol'dfarb Yu.S., Marupov A.M.* Endotoxemia in acute exogenous poisoning. Moscow: BINOM Publ., 20(in Russian)
5. *Malahova M.Ya.* Endogenous intoxication as a reflection of compensatory changes in metabolic processes in the body. *Efferentnaya terapiya.* 2000; 4: 3–(in Russian)
6. *McClave S.A., Lowen C.C., Martindale R.G.* The 2016 ESPEN Avid Wretfind lecture: The gut in stress. *Clin Nutr.* 2018; 37(1): 19–36.
7. *Luzhnikov E.A., Kostomarov L.G.* Acute poisonings: manual for doctors. Moscow: Medicina; 20(in Russian)
8. *Kostomarov L. G.* Hemodynamic disorders and their correction in acute diseases of chemical etiology. In the book: *Luzhnikov E. A.*, ed. *Emergency clinical toxicology.* Moscow: Medpraktika-M Publ., 2007: 95–1(in Russian)
9. *Ilyashenko K. K., Luzhnikov E. A., Simonov A. Yu., Elkov A. N., Kapitonov E. N., Nikolaev D. V.* Assessment of water balance in patients with acute poisoning psychotropic drugs. *Obshchaya reanimatologiya.* 2010; 6: 34–(in Russian)
10. *Luzhnikov E. A., Muromov A. L., Fandey A. N.* Changes in acid-base balance in acute poisoning with barbiturates. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1971; 10: 96–(in Russian)
11. *Fandey A.N., Os'makov V.Ya.* To the study of acid-base equilibrium in case of acetic essence poisoning in clinic and experiment. In the book: *Acute renal and hepatic insufficiency of toxic etiology: a collection of proceedings of the scientific and practical clinical toxicology conference, May 16–18, 19Moscow: Nil SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ., 1976;22: 69–(in Russian)*
12. *Luzhnikov E. A., Goldfarb Yu. S.* Physiotherapy of acute poisoning. Moscow: Medpraktika-M Publ., 20(in Russian)
13. *Badalyan A. V., Bitkova, E. E., Goldfarb Yu. S., Khvatov V. B., Elkov A. N., Levina O. A.* Violations of the rheological parameters of blood and its correction in acute poisoning of chemical etiology in the stage of rehabilitation. *Thromboz, hemostaz and reologiya.* 2016; 1(65): 81–(in Russian)
14. *Umskiy, V. A.* Application of the method of hemodilution in operations on the abdominal organs. *Kiev, 1976.*(in Russian)
15. *Matkevich V. A., Simonenkov A. P., Savin A. S., Petrov S. I., Goldfarb Yu. S., Fedorova N.*, et al. Application of serotonin adipate in severe poisoning by the preparations of opium. In the book: *Man and medicine: IV Russian scientific congress. April 8–12, 1997, Moscow. Moscow; 1997:*(in Russian)
16. *Belova M. V., Ilyashenko K. K., Luzhnikov E. A.* Oxidative stress in emergency toxicology. *Obshchaya reanimatologiya.* 2009; 6: 40–(in Russian)
17. Hypothermia. Injury. Available at: [http://www.medsite.com.ua/medicine\\_zabolevaniya\\_hypothermia\\_361.html](http://www.medsite.com.ua/medicine_zabolevaniya_hypothermia_361.html) (in Russian)
18. Neurogenic hyperthermia (increased body temperature). 1997. Available at: [http://live.com.ua/health/neyrogennaya-gipertermiya-povyshenie-temperatury-tela\\_107727115946.html](http://live.com.ua/health/neyrogennaya-gipertermiya-povyshenie-temperatury-tela_107727115946.html) (in Russian)
20. *Reinyuk V. L., Schaefer T. V., Ivnitkiy Yu. Yu.* Intensification of diffusion of ammonia from the digestive tract of rats under acute intoxication barbiturates. *Bulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny.* 2008; 145(1): 20–(in Russian)
21. *Leideman I. N., Sentsov V. G., Vorontsov S. V.* The Phenomenon of increased intestinal permeability as a manifestation of intestinal insufficiency syndrome (TIS) in patients with medium and severe cauterizing liquids poisoning. *Intensive Care Journal.* 2008; 2 Available at <http://icj.nu/journal/number-2-2008/158-fenomen-povyshennoy-kishechnoy-pronitsaemosti-kak-proyavlenie-sindroma-kishechnoy-nedostatochnosti-skn-u-bolnyh-s-otravleniyami-prizhigayuschimi-zhidkostyami-sredney-i-tyazhelye-stepeni>.html (in Russian)
22. *Wiersinga W.J.* The gut microbiome takes center stage in critical care. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(2):140–142.
23. *Meng M., Klingensmith N.J., Coopersmith C.M.* New insights into the gut as the driver of critical illness and organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(2):143–148.
24. *Haak B.W., Levi M., Wiersinga W.J.* Microbiota-targeted therapies on the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care.* 2017; 23(2):167–174.
25. *Marino Paul L.* Intensive therapy. Moscow: GEOTAR-Media Publ., 20(in Russian)

26. *Matkevich V. A.* Intestinal lavage. In the book.: Luzhnikov E. A., ed. Medical toxicology. Moscow: GEOTAR-Media Publ.; 2012: 162-1 (in Russian)
27. *Badalyan, A. V., Ilyashenko K. K., Vasina, T. A., Goldfarb Yu. S., Elkow A. N., Luzhnikov E. A.* Violation of the intestinal microbiota and its correction at the stage of rehabilitation in patients with acute poisoning provided psychotropic drugs. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2016; 4: 32 (in Russian)
28. *Ilyashenko K. K., Belova M. V., Vasina T. A., Simonova A. Yu., Potskhveria M. M., Klyuev A. E.* Intestinal microbiocenosis disorders and its correction in patients older than 60 years with acute poisoning by psychopharmacological drugs. In the book: All-Russian conference "provision of emergency medical care at the present stage. Achievements and prospects. October 12-13, 2017, Kazan. Kazan, 2017: 1 (in Russian)
29. *Shenderov B. A.* Medical microbial ecology and functional nutrition: in 3 vol: GRANT Publ., 1998; Vol. (in Russian)
30. *Dickson R.P.* The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med.* 2016; 4(1): 59–
31. *Ohland C.L., Jobin C.* Microbial activities and intestinal homeostasis: a delicate balance between health and disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1(2): 28–
32. *Ilyashenko K. K., Luzhnikov E. A.* Toxic damage to the respiratory system in acute poisoning. Moscow: Medpraktika-M Publ., 20 (in Russian)
33. *Luzhnikov E. A., Musselius S. G., Goldfarb Yu. S.* Detoxification therapy. Sankt-Peterburg: Lan'; 20 (in Russian)
34. *Korochkin I. M., Kartamyshev K. V., Kapustina G. M., Leshkov S. Y., Berkinbayev S. F., Warneken N., et al.* Clinical and pathogenetic aspects of efficiency of laser therapy in patients with coronary heart disease. *Sovetskaya meditsina.* 1988; 1: 23 (in Russian)
35. *Fedorovskiy N. M.* Indirect electrochemical detoxification. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1995;6:46 (in Russian)
36. *Alekhnina S. P., Shcherbatyuk T. G.* Ozon Therapy: clinical and experimental aspects. Sarov: RFNC-VNIIEF Publ.; 20 (in Russian)
37. *Badalyan, A. V., Chukina E. A., Goldfarb Yu. S., Shchetkin V. A., Borovkova N. V., Bitkova, E. E.* et al. The use of EHF-therapy in complex treatment of severe poisoning with cauterizing liquids in the rehabilitation period. *Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya.* 2016; 4: 194-2 (in Russian)
38. *Lavrentyev A. A., Sartakov A. V., Gribova N. G.* Intensive therapy of acute poisoning provided psychotropic compounds with the use of infusion therapy. *Voronezh;* 20 (in Russian)
39. *Luzhnikov E. A., Goldfarb Yu. S., Misulowin Ya. I., Burykina I. A.* The use of magnetic hemotherapy in a comprehensive detoxification in acute exogenous poisoning. *Klinicheskaya meditsina.* 1995; 3: 37 (in Russian)
40. *Goldfarb Yu. S., Fedorova N. V., Davydov B. V., Golikov P. P.* Changes in the level of biogenic amines of lipid peroxidation and the state of the antioxidant system in the use of hemosorption and physiotherapy in the treatment of acute exogenous poisoning. In the book.: Actual problems and prospects of development of modern resuscitation. Materials of the international Symposium dedicated to the 85th anniversary of academian V. A. Negovsky. March 16-18, 1994, Moscow. Moscow; 1994: 94– (in Russian)
41. *Luzhnikov E. A., Goldfarb Yu. S., Potskhveria M. M., Yastrebova E. V.* Ultraviolet irradiation of blood in intensive therapy of acute exogenous poisonings. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1989; 4: 31- (in Russian)
42. *Goldfarb Yu.S., Luzhnikov E. A., Yastrebova E. V.* Detoxification effects of physico-chemical hemotherapy in acute exogenous poisoning. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1998; 6: 7 (in Russian)
43. *Luzhnikov E. A., Goldfarb Yu.S.* Correction of violations of chemical homeostasis in acute exogenous poisoning. *Efferentnaya terapiya.* 1995; 3: 3 (in Russian)
44. *Petrov S. I., Goldfarb Yu.S., Koldaev A. A.* The possibility of using sodium hypochlorite in the treatment of alcoholic coma. In the book: 2 Congress of toxicologists of Russia. November 10-13, 20 Moscow. Moscow; 2003: 398-399 (in Russian)
45. *Petrov S.I., Yelkov A.N., Luzhnikov Ye. A., Goldfarb Yu. S., Ilyashenko K.K., Belova M.V.* Use of sodium hypochlorite in therapy for acute intoxications with methemoglobin formers. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2005; 3: 67 (in Russian)
46. *Ermolov A. S., Epifanova N. M., Romasenko M. V., et al.* Hyperbaric oxygenation as a method of intensive therapy in acute exogenous poisoning. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 1998; 6: 16 (in Russian)
47. *Bryusov P. G., Butko V. G.* Enteral correction of hemodynamics in patients with massive blood loss. *Vestnik hirurgii.* 1998; 1: 39 (in Russian)
48. *Agranenkov, V. A., Skacelova N. I.* Hemotransfusion reactions and complications. Moscow; 19 (in Russian)
49. *Lufta V. M., Bagnenko S. F., ed.* Manual on clinical nutrition. 2nd ed. Sankt-Peterburg: Art Express Publ.; 20 (in Russian)
50. *Baklykova N. M.* Composition and preparation of environment for intradermal administration in peritonitis. Moscow: NII SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; 19 (in Russian)
51. *Galperin Yu. M., Kowalskaya, K. S., Kretkowski G. B.* Enteral infusion monolinoleate solutions in massive blood loss. *Hirurgiya.* 1988; 4: 75 (in Russian)
52. *Kostyuchenko A. L., Zhelezny O. G., Shvedov A. K.* Enteral artificial nutrition in clinical medicine. Petrozavodsk: IntelTek; 20 (in Russian)
53. *Kovalskaya K. S., Korotkova T. V., Papaninov A. S.* The choice of a solution for enteral correction of the effects of blood loss. *Patologicheskaya fiziologiya.* 1987; 3: 38 (in Russian)
54. *Ershova I. B., Mochalova A. A., Chermousova S. N., Hatnyuk, V. A., Kolomina T. B.* The relevance of oral rehydration as a natural method of replenishing the water-salt balance of the body. *Zdorov'e rebenka.* 2012; 8 (43): 105-1 (in Russian)
55. *Shestopalov A. E., Efimenko N. A.* Pas'ko V. G., Grigoriev A. I., Ushakov I. I., et al Enteral correction of metabolic disturbances with the use of formula "Nutrilan m.s." in the intensive therapy of peritonitis. *Vestnik intensivnoy terapii.* 1998; 3: 45 (in Russian)
56. *Matkevich V. A., Luzhnikov E. A., Burykina I. A., Bitkova E. E.* Intestinal lavage as a method of correction of metabolic disorders in acute conditions caused by exo-and endotoxocosis. In the book: Parenteral and enteral nutrition. Proceedings of the XII international Congress. December 3-4, 2008, Moscow. Moscow; 2008: 36 (in Russian)
57. *Berdnikov G. A., Alexandrova I. V., Ivanov P. A., et al.* Intestinal lavage as a method of detoxification in the complex treatment of destructive pancreatitis. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2007; 4: 45 (in Russian)
58. *Matkevich V. A., Burykina I. A., Simonova A. Yu., Elkow A. N.* Correction of homeostasis by intestinal lavage in acute poisoning. In the book: Health capital. Material of VIII Moscow Assembly. December 17-18, 20Moscow. Moscow, 2009: 218-2 (in Russian)
59. *Matkevich V. A.* Enteral detoxification of the organism in acute oral poisoning. *Dr. med. sci. diss. synopsis.* Saint Peterburg; 20 (in Russian)
60. *Burykina I. A., Matskevich V. A., Burdyga F. A., Bitkova E. E.* Influence of intestinal lavage on hemorheological status of patients with acute poisoning by psychopharmacological agents. In book: Methods of detoxification in acute poisoning. Materials of the city scientific and practical conference. Moscow: NII SP im. N.V. Sklifosovskogo Publ.; 2010; 214: 16 (in Russian)
61. *Matkevich, V. A., Potskhveria M. M., Simonova A. Yu., et al.* First experience with the use of intestinal lavage in case of poisoning cauterizing liquids. In the book: All-Russian conference "provision of emergency medical care at the present stage. Achievements and prospects. October 12-13, 20Kazan. Kazan, 2017:1 (in Russian)

V.A. Matkevich<sup>1,2,3</sup>, M.M. Potskhveriya<sup>1,2,3</sup>, Yu.S. Goldfarb<sup>1,3</sup>, A.Yu. Simonova<sup>1,2</sup>

## VIOLATIONS OF HOMEOSTASIS PARAMETERS IN ACUTE POISONINGS AND WAYS OF THEIR CORRECTION

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

<sup>2</sup> Research and Applied Toxicology Center of Federal Medical and Biological Agency, 129090, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 125993, Moscow, Russian Federation

The problem of correction of disturbed homeostasis parameters in critical conditions, including acute poisoning, has revealed its increasing importance in recent years. In this respect, extracorporeal methods of detoxification (hemosorption, hemodialysis, etc.) and physio- and chemohemotherapy are quite effective. With the help of these methods positive changes in hemorheological, immune and other parameters are achieved, that increase significantly the overall results of treatment of patients. At the same time, targeted correction of disturbed homeostasis outside detoxification activities is still carried out mainly through infusion therapy. Along with this in recent years a growing number of scientific papers devoted to the correction of homeostatic disorders by enteral administration of special solutions in emergency conditions has appeared. However, this approach, although physiological and technically simple, has not yet been studied in clinical toxicology, and this fact encourages further research in this direction.

**Keywords:** acute poisoning, violations of homeostasis, detoxification, infusion therapy, enteral correction.

Материал поступил в редакцию 23.05.2018 г.

УДК 615.099:547.461.4:577.121

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МЕХАНИЗМА ВЛИЯНИЯ СУКЦИНАМИДОВ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ГОМЕОСТАЗ ОРГАНИЗМА

*И.А. Палагина*

ГУ «Институт проблем  
эндокринной патологии  
им. В.Я. Данилевского  
НАМН Украины, 61002,  
г. Харьков, Украина

**С**укцинат-содержащие соединения обладают многими видами биологической активности и используются для разработки лекарственных средств направленного и комплексного действия. Работа посвящена некоторым аспектам механизма действия сукцинамидов в дозе 100 мг/кг. В подостром эксперименте на крысах изучали влияние β-фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты (β-ФЭА-ОСАК), имеющего антидиабетическую активность, и его метаболитов: 2-гидроксифенилсукцинамида (2-ГФСА) и β-фенилэтилсукцинамида (β-ФЭСА), на маркерные показатели энергетического обмена (ЭО), антиоксидантной системы (АОС) и метаболизма оксида азота (NO). Исследования показали, что действие β-ФЭА-ОСАК на метаболический гомеостаз реализуется через стимуляцию ЭО, снижение интенсивности NO-синтазного метаболизма NO и ослабление АОС. Характер действия β-ФЭСА и 2-ГФСА с учетом показателей состояния гомеостаза во многом совпадает с β-ФЭА-ОСАК. Установлено, что ключевыми звеньями в механизме токсического действия сукцинамидов являются влияние на антиоксидантный потенциал, метаболизм NO и энергетические процессы.

**Ключевые слова:** сукцинамиды, механизм биологического действия, метаболический гомеостаз.

**Введение.** Производные янтарной кислоты (ЯК) обладают широким спектром биологической активности и служат основой при разработке лекарственных препаратов плейотропного механизма действия: мембраностабилизирующего, антиоксидантного, детоксикационного, энерго- и иммуностимулирующего. Сукцинатсодержащие препараты (Лимонтар, Реамберин, Мексидол, Мексикор, Яктон и другие) являются донорами ЯК – метаболита цикла трикарбоновых кислот, что в известной степени определяет их разнообразные фармакологические эффекты, направленные на восстановление нарушенных биохимических процессов и стимуляцию механизмов метаболической адаптации [1, 2].

Оригинальное антидиабетическое средство, основным ингредиентом которого является β-фенилэтилсукцинаниловой кислоты (β-ФЭА-ОСАК), разработано в ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины» (ГУ ИПЭП). Его антидиабетическое действие реализуется посредством улучшения биоэнергетических процессов, угнетения оксидативного стресса в митохондриях и снижения неферментативного гликозилирования [3]. Метаболиты I фазы биотрансформации β-ФЭА-ОСАК:

2-гидроксифенилсукцинамид (2-ГФСА) и β-фенилэтилсукцинамид (β-ФЭСА), также относятся к производным ЯК и могут оказывать влияние на специфические и токсические эффекты исходного соединения.

При оценке токсического потенциала лекарственных средств и установлении возможных механизмов их повреждающего действия важным является исследование наиболее чувствительных к их воздействию звеньев метаболизма, состояние которых отражает уровень адаптивных резервов организма. Одними из универсальных механизмов токсического действия ксенобиотиков являются прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс с активацией свободнорадикального окисления, нарушение обмена оксида азота (NO), изменение структуры и повышение гидрофильности мембран клеток. Эти процессы приводят к набуханию митохондрий, снижению активности ферментных систем дыхательной цепи, разобщению клеточного дыхания и окислительного фосфорилирования, последующей дезорганизации многих метаболических процессов [4].

Исследование влияния производных ЯК на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза, метаболизма NO, энергетических процессов остается актуальным в аспекте изу-

чения механизма функционально-метаболических изменений в организме при различной экспозиции этих соединений.

*Цель работы* – выяснить отдельные звенья механизма биологического действия  $\beta$ -ФЭА-ОСАК, 2-ГФСА и  $\beta$ -ФЭСА при их введении крысам.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент выполнен на белых беспородных крысах-самцах массой 190-210 г. разведения ГУ ИПЭП. Животных содержали в стандартных условиях вивария, соответствующих нормам GLP.  $\beta$ -ФЭА-ОСАК вводили перорально, 30-кратно в дозе 100 мг/кг (1/100 DL<sub>50</sub>), 2-ГФСА и  $\beta$ -ФЭСА – 68 мг/кг и 72 мг/кг соответственно, которые рассчитывались как эквимолярные испытуемой дозе  $\beta$ -ФЭА-ОСАК. Животных умерщвляли декапитацией под легким эфирным наркозом. Каждая контрольная и опытная группа насчитывала по 8 особей. Манипуляции с животными, их эвтаназию проводили в соответствии с «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986).

Исследовали показатели антиоксидантной системы (АОС): содержание восстановленного глутатиона (GSH) в крови [5]; активность глутатионредуктазы (ГР) (КФ 1.6.4.2) в гемолизате эритроцитов [6]; глутатионпероксидазы (ГП) (КФ 1.11.1.9) в гемолизате эритроцитов и 10%-м гомогенате печени [6]; глутатион-S-трансферазы (GST) (КФ 2.5.1.18) [7] и супероксиддисмутазы (КФ 1.15.1.1) в 10%-м гомогенате печени [7]; каталазы (КФ 1.11.1.6) в сыворотке крови и 10%-м гомогенате печени [8].

О метаболизме NO судили по содержанию нитрит- ( $\text{NO}_2^-$ ) и нитрат-анионов ( $\text{NO}_3^-$ ) в плазме крови и 5%-м гомогенате печени [9], активности NO-синтазы (NOS) (КФ 1.14.13.39) в 10%-м гомогенате печени [10].

Состояние энергетического обмена оценивали по активности сукцинат-дегидрогеназы (СДГ) (КФ 1.3.99.1) и цитохром-с-оксидазы (ЦХО) (КФ 1.9.3.1) во фракции митохондрий печени, полученной методом дифференциального центрифугирования в градиенте плотности 0,3 М сахарозы (рН = 7,4) [11, 12]. Исследовали также некоторые показатели углеводного обмена: активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (КФ 1.1.1.27) в сыворотке крови с помощью наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина), содержание глюкозы в крови на анализаторе «Эксан-Г, пировиноградной (ПВ) [13] и молочной кислоты в сыворотке крови [14].

Определяли содержание белка в гомогенате и фракции митохондрий печени [15].

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью пакета программ Anova. Нормальность распределения в рядах определяли по критерию Шапиро-Уилка (W). Для сравнения групп опыта с контролем использовали t-критерий Стьюдента. Результаты представлены как среднее значение и его ошибка ( $\bar{X} \pm S\bar{X}$ ). Различия считали достоверными при  $P \leq 0,05$  и близкими к статистически значимым при  $0,05 < P \leq 0,1$ .

**Результаты и обсуждение.** Исследования состояния АОС показали, что при подостром введении сукцинамидов достоверно изменяется активность исследуемых ферментов в организме крыс, однако эти изменения несколько отличаются для отдельных соединений.  $\beta$ -ФЭА-ОСАК вызывает снижение в гомогенате печени активности ГП и каталазы, которые способны обезвреживать перекисные радикалы, будучи функционально близкими. В гомогенате печени также выявлено снижение активности фермента GST, участвующего во второй фазе инактивации токсичных метаболитов, в том числе продуктов перекисного окисления, путем их конъюгации с глутатионом. Под влиянием  $\beta$ -ФЭСА снижается активность ГП в печени, 2-ГФСА – в эритроцитах, что сопровождается компенсаторным повышением активности каталазы в сыворотке крови, в случае  $\beta$ -ФЭСА – также и в печени. Кроме того, при введении  $\beta$ -ФЭСА зарегистрировано двукратное повышение активности ГР в эритроцитах и увеличение содержания GSH в крови (табл.).

Антиоксидантные ферменты являются адаптивными, их активность существенно зависит от состояния системы NO, также как и от концентрации в клетках продуктов липо-, протеинпероксидации и активных форм кислорода (АФК). Установлено, что молекула NO обладает самостоятельными антиоксидантными свойствами, а также способна влиять на продукцию глутатиона, активность ферментов АОС, координировать их взаимодействие, тем самым регулируя интенсивность свободнорадикального окисления в организме. NO выполняет роль высокореактивного мессенджера, свободно проникающего через биологические мембраны, который легко вступает в реакции с другими соединениями и способен воздействовать на клеточный метаболизм. Реактивные формы азота ( $\text{NO}\bullet$  – нитроксид азота,  $\text{ONOO}\cdot$  – пероксинитрит) вызывают окислительную модификацию биополимеров, что приводит к нарушению тканевого дыхания во внутренней мембране митохондрий и гидроксильного окисления в микросомах [16].

Ингибирование воздействием  $\beta$ -ФЭА-ОСАКта  $\beta$ -ФЭСА антиперекисных ферментов:

Таблица

**Показатели метаболического гомеостаза у крыс при подостром воздействии  $\beta$ -фенилэтиламида 2-оксисукцинаниловой кислоты ( $\beta$ -ФЭА-ОСАК), 2-гидроксифенилсукцинамида (2-ГФСА) и  $\beta$ -фенилэтилсукцинамида ( $\beta$ -ФЭСА), ( $\bar{X} \pm S\bar{x}$ )**

Показатели	Контроль 1	$\beta$ -ФЭА-ОСАК	Контроль 2	2-ГФСА	Контроль 3	$\beta$ -ФЭСА
гомогенат печени						
Каталаза, нкат/мг белка	4,68±0,30	3,58±0,09*	3,79±0,63	3,03±0,35	3,41±0,20	4,15±0,22*
Супероксиддисмутаза, усл. ед./мин · мг белка	284±25	275±18	378±82	461±74	428±50	362±36
Глутатионпероксидаза, нмоль /мин · мг белка	143,9±6,4	113,9±1,7*	164,1±27,9	153,6±21,9	102,0±8,8	79,0±7,7**
Глутатион-S-трансфераза, нмоль /мин · мг белка	45,6±3,8	36,7±0,66*	57,8±7,6	71,9± 8,0	78,5±8,4	88,8±10,4
NO-синтаза, нмоль /мин · мг белка	2,51±0,34	1,42±0,17*	3,73±0,34	3,09±0,37	5,15±0,75	3,48±0,43**
Нитрит-анион, пмоль/мг белка	607±40	402±47*	350±26	295±23	407±28	334±32**
Нитрат-анион, нмоль/мг белка	58,7±3,2	41,5±4,5*	51,8±3,7	40,0±6,5	60,1±4,1	50,0±4,6
митохондрии печени						
Сукцинатдегидрогеназа, нмоль/мин · мг белка	14,9±2,9	16,7±2,5	13,8±1,7	8,1±1,1*	13,2±1,7	12,7±2,5
Цитохром-с-оксидаза, Ед.02·10-2/мин·мг белка	1,96±0,09	2,80±0,43**	1,22±0,14	1,23±0,11	1,15±0,15	1,12±0,12
гемолизат эритроцитов						
Глутатионпероксидаза, мкмоль/хв · г Hb	298,6±25,7	333,9±30,8	196,3±21,8	139,0±9,0*	174,7±16,0	169,0±14,0
Глутатионредуктаза, мкмоль/хв · г Hb	4,68±0,61	6,01±0,76	2,61±0,21	2,56±0,25	1,98±0,26	4,05±0,66*
Глутатион восстановленный крови, мг/100 мл	21,2±2,8	17,5±1,5	14,7±1,9	14,5±1,3	27,2±1,9	38,2±5,1**
плазма крови						
Нитрит-анион, нмоль/л	28,6±1,4	16,9±0,6*	80±4,1	40,7±5,2*	48,2±2,6	34,0±2,9*
Нитрат-анион, мкмоль/л	22,1±0,7	14,5±0,5*	19,5±1,2	12,6±1,0*	14,0±0,5	11,4±0,5*
сыворотка крови						
Каталаза, мкат/л	1,0±0,03	0,94±0,02	1,02±0,09	1,38±0,03*	0,96±0,07	1,24±0,08*
Лактатдегидрогеназа, мкат/л	7,0±0,91	10,3±0,8*	5,93±0,80	5,03±0,57	2,85±0,41	2,14±0,24
Молочная кислота, ммоль/л	3,71±0,19	5,34±0,40*	3,96±0,22	4,0±0,26	2,49±0,25	2,34±0,12
Пировиноградная кислота, ммоль/л	0,46±0,02	0,47±0,04	0,40±0,02	0,43±0,03	0,32±0,02	0,31±0,03
Коэффициент лактат/пируват	8,3±0,5	10,8±0,5*	9,8±0,2	9,3±0,4	8,0±0,7	9,6±1,2
Глюкоза крови, ммоль/л	3,85±0,07	4,11±0,22	3,64±0,19	3,56±0,07	3,52±0,20	3,35±0,11

Примечание: \*  $P \leq 0,05$ ; \*\*  $0,05 < P \leq 0,1$  по сравнению с контролем.

ГП и каталазы, возможно, реализуется посредством уменьшения скорости реакций NO-синтазного пути метаболизма NO. Последнее характеризуется снижением в гомогенате печени активности NOS, содержания  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ , соответственно, на 43%, 34% и 29% для первого соединения, на 33%, 18% и 17% – для другого (табл.). Однако содержание метаболитов NO в печени снижается несколько в меньшей степени, чем активность NOS, что, очевидно, связано с возможностью их частичного восстановления в нитрит-/нитрат-редуктазных реакциях замкнутого цикла метаболизма NO или обеспечивается другими компенсаторными механизмами [16].

При введении крысам  $\beta$ -ФЭА-ОСАК,  $\beta$ -ФЭСА и 2-ГФСА также зарегистрировано снижение содержания  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови: на 41% и 34%; 30% и 20%; 50% и 35% (табл.). В случае  $\beta$ -ФЭА-ОСАК и  $\beta$ -ФЭСА эти изменения, в определенной мере, обусловлены ингибированием конститутивной NOS печени. Изученные сукцинамиды, вероятно, являются ингибиторами NOS эндотелия сосудов и тромбоцитов, от чего также зависит снижение интенсивности образования NO и высокотоксичного пероксинитрита. Уровень  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в плазме крови определяется и способностью NO взаимодействовать с тиол- и гемсодержащими соединениями с образованием более стабильных транспортных форм и дальнейшим его депонированием в тканях [17, 18].

При воздействии производных ЯК, наряду с нарушениями состояния АОС и метаболизма NO, отмечаются также изменения некоторых показателей энергетического обмена. На фоне введения  $\beta$ -ФЭА-ОСАК снижение активности антиоксидантных ферментов, активности NOS, уровня  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в биосубстратах сопровождается повышением на 43% активности ЦХО (терминальный комплекс IV дыхательной цепи переноса электронов) в митохондриях печени. Изменение активности этого фермента является индикатором усиления аэробного энергетического метаболизма, сопровождающего генерацией в дыхательной цепи митохондрий АФК, которые способны подавлять активность АОС и системы NO–NOS. Зарегистрировано увеличение на 47% активности ЛДГ в сыворотке кро-

ви, что вместе с ростом активности печеночной АЛТ ( $24,7 \pm 2,1$  мкмоль/мин · г ткани в опыте vs  $14,2 \pm 1,5$  мкмоль/мин · г ткани в контроле) может быть связано с необходимостью утилизации в печени лактата, уровень которого был повышен в сыворотке крови. Потребности в  $\text{NAD}^+$  для окисления излишнего лактата обеспечиваются в результате активации дыхательной цепи митохондрий [19].

Действие 2-ГФСА, в отличие от  $\beta$ -ФЭА-ОСАК, реализуется за счет субстратной активности – сукцината, что характеризуется ингибированием СДГ, которая доставляет  $\text{FADH}_2$  в дыхательную цепь митохондрий, передавая атомы водорода через коэнзим Q [21]. Указанный сдвиг свидетельствует о замедлении скорости окисления сукцината в цикле Кребса, возможно, вследствие нарушения функционирования фермента.

Таким образом, изученные сукцинамиды в дозе 100 мг/кг оказывают ингибирующее влияние на некоторые ферменты АОС, снижают активность системы NO–NOS и изменяют активность маркерных ферментов энергетического обмена в митохондриях, что можно рассматривать как отдельные звенья в механизме биологического действия этих соединений.

**Заключение.** В результате экспериментальных исследований установлены основные звенья механизма биологического действия  $\beta$ -ФЭА-ОСАК, 2-ГФСА и  $\beta$ -ФЭСА в дозе 100 мг/кг: нарушение баланса антиоксидантной системы, в основном, за счет изменения активности глутатионпероксидазы; снижение активности NO-синтазы и уменьшение содержания  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  в организме; влияние на активность ключевых ферментов энергетического обмена, тесно связанных с функционированием дыхательной цепи митохондрий печени. Механизм влияния изученных сукцинамидов на метаболический гомеостаз организма, выявленный в условиях подострого эксперимента, можно использовать при определении лимитирующих критериев их действия и подобных им соединений с целью биологического мониторинга и обоснования гигиенических нормативов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чекман И.С., Сырочая А.О., Макаров В.А., Макаров В.В., Лапшин В.В. Янтарь, янтарная кислота, сукциматы (монография). Киев; Харьков: Планета-принт; 2017.
- Шахмарданова С.А., Гулевская О.Н., Хананашвили Я.А., Зеленская А.В., Нефедов Д.А., Галенко-Ярошевский П.А. Препараты янтарной и фумаровой кислот как средства профилактики и терапии различных заболеваний (обзор). Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 3: 16-30.
- Горбенко Н.И. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсуциналу в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень: Автореф. дисс. ... д-ра біол. наук. Харків; 2004.
- Guengerich F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. Drug Metab. Pharmacokin. 2011; 26 (1): 3 - 14.
- Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных. Вопросы онкологии. 1968; 14 (10): 46-49.
- Овсянникова Л.М., Альохина С.М., Дробинська О.В., ред. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: Методичні рекомендації. К.; 1999.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н., ред. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации. СПб: Фолиант; 2000.
- Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1988; 1: 16-19.
- Солодков А.П., Веремей И.С., Осочук

С.С., Щербинин И.Ю., Дедюн Г.В., Дубровская А.В. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях (инструкция по применению). Витебск; 2001.  
 10. Сумбаев В.В., Ясинская И.М. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге крыс. Современные проблемы токсикологии. 2000; 3: 3-7.  
 11. Прохорова М.И., ред. Методы био-

химических исследований (липидный и энергетический обмен): Учебное пособие. Л.: Изд-во Ленинградского университета; 1982.  
 12. Рыбальченко В.К., Коганов М.М., ред. Структура и функции мембран: Практикум. К.: Вища школа; 1988.  
 13. Покровский А.А., ред. Биохимические методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1969.  
 14. Камышников В.С., ред. Клинико-био-

химическая диагностика. 3-е изд. т. 1. Минск: Интерпрессервис; 2003.  
 15. Гаспаров В.С., Дегтярь В.Г. Определение белка по связыванию с красителем Кумасси бриллиантовым голубым G-250. Биохимия. 1994; 59 (6): 763-775.  
 16. Mayer B., ed. Nitric oxide. New York: Springer Science & Business Media; 2012.  
 17. Bian K., Doursout M.F., Murad F. Vascular system: role of nitric oxide

in cardiovascular diseases. J. Clin. Hypertens. 2008; 10 (4): 304-10.  
 18. Toledo J.C.Jr., Augusto O. Connecting the chemical and biological properties of nitric oxide. Chem. Res. Toxicol. 2012; 25 (5): 975-989.  
 19. Davison A., Milan A., Phillips S., Ranganath L., ed. Biochemistry & metabolism. UK: JP Medical Ltd Publ.; 2015.

## REFERENCES:

1. Chekman I.S., Sirovaya A.O., Makarov V.A., Makarov V.V., Lapshin V.V. Amber, succinic acid, succinates (monograph). Kiev; Kharkov: Planeta-prints; 2017 (in Russian).  
 2. Shakhmardanova S.A., Gulevskaya O.N., Hananashvili Ya.A., Zelenskaya A.V., Nefedov D.A., Galenko-Jaroshevskiy P.A. Succinic and fumaric acid drugs for prevention and treatment of various diseases (review). Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii. 2016; 3: 16 - 30 (in Russian).  
 3. Gorbenko N.I. Pathogenic basis of succinic acid derivative - phensuccinal efficacy in therapy of diabetes mellitus and its complications (experimental study). Dr. biol. sci. diss. Kharkiv; 2004 (in Ukrainian).  
 4. Guengerich F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical

development. Drug Metab. Pharmacokinet. 2011; 26 (1): 3 - 14.  
 5. Misheneva V.S., Goryuhina T.A. Presence of Glutathione in the normal and tumor tissues of animals and humans. Voprosy onologii. 1968; 14(10): 46-49 (in Russian).  
 6. Ovsyannikova L.M., Alyokhina S.M., Drobinska O.V., ed. Biochemical and Biophysical methods of estimating disorders in oxidizing homeostasis in persons suffered from Chernobyl disaster. Method. Recomm. Kiev; 1999 (in Ukrainian).  
 7. Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N., ed. Methods of estimating the free-radical oxidation and anti-oxidant system of an organism. Method. Recomm. Sankt Petersburg: Foliant; 2000 (in Russian).  
 8. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method of definition of the Catalase activeness. Laboratornoe delo. 1988; 1: 16 - 19 (in Russian).

9. Solodkov A.P., Veremey I.S., Osochuk S.S., Shcherbinin I.U., Dedyun G.V., Dubrovskaya A.V. Photometric method of defining nitrites and nitrates in biological liquids (Manual). Vitebsk; 2001 (in Russian).  
 10. Sumbayev V.V., Yasinskaya I.M. DDT effect on rat liver, lungs and brain nitric oxide synthase activity. Sovremennye problemy toksikologii. 2000; 3: 3 - 7 (in Russian).  
 11. Prokhorova M.I., ed. Methods of biochemical research (lipid and energetic metabolism): Tutorial. Leningrad: Leningrad. Univ. Publ.; 1982 (in Russian).  
 12. Ryb'achenko V.K., Koganov M.M., ed. Structure and functions of membranes. Workshop. Kiev: Vyshcha shkola; 1988 (in Russian).  
 13. Pokrovskiy A.A., ed. Biochemical methods of research in the clinic. Moscow.: Meditsina; 1969 (in Russian).

14. Kamyshnikov V.S., ed. Clinical and biochemical diagnostics. vol 1. Minsk: Interpresseris; 2003 (in Russian).  
 15. Gasparov V.S., Degtyar' V.G. Definition of protein by its linkage to Kumassi Diamond light-blue G-250 dye. Biokhimiya. 1994; 59 (6): 763 - 775 (in Russian).  
 16. Mayer B., ed. Nitric oxide. New York: Springer Science & Business Media; 2012.  
 17. Bian K., Doursout M.F., Murad F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases. J. Clin. Hypertens. 2008; 10 (4): 304-10.  
 18. Toledo J.C.Jr., Augusto O. Connecting the chemical and biological properties of nitric oxide. Chem. Res. Toxicol. 2012; 25 (5): 975 - 989.  
 19. Davison A., Milan A., Phillips S., Ranganath L., ed. Biochemistry & metabolism. UK: JP Medical Ltd Publ.; 2015.

I.A. Palagina

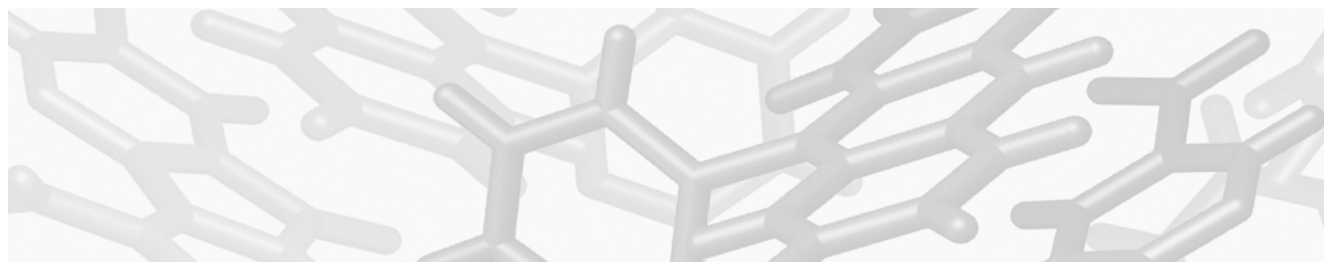
## SOME ASPECTS OF MECHANISM OF SUCCINAMIDES INFLUENCE ON METABOLIC HOMEOSTASIS OF THE ORGANISM

V.Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 61002, Kharkov, Ukraine

Succinate containing compounds possess many types of biological activity and are used for the development of drugs with the target and complex action. This paper is devoted to some aspects of the mechanism of succinamides' action in a dose of 100 mg/kg. We studied the influence of the compound with antidiabetic properties,  $\beta$ -phenylethylamide of 2-oxy succinanyl acid ( $\beta$ -PhEA-OSAA), and its metabolites such as 2-hydroxyphenylsuccinamide (2-HPhSA) and  $\beta$ -phenylethylsuccinamide ( $\beta$ -PhESA) on the marker indicators of energetic metabolism (EM), antioxidant system (AOS) and nitric oxide (NO) metabolism in subacute experiment on rats. Studies have shown that the action of  $\beta$ -FEA-OSAA on metabolic homeostasis is realized through stimulation of EM, reduction of intensity of NO-synthase metabolism and weakening of the AOS. The nature of the action of  $\beta$ -FES and 2-GFS, taking into account the indicators of the state of homeostasis, largely coincides with  $\beta$ -FEA-OSAA. It was found that the key links in the mechanism of toxic action of succinamides are the effect on antioxidant potential, NO metabolism and energy processes.

**Keywords:** succinamides, mechanism of biological action, metabolic homeostasis.

Материал поступил в редакцию 11.05.2018 г.



УДК 616.36 : 57.044 : 615.91

## РОЛЬ КЛЕТОЧНОГО КОМПОНЕНТА СТРОМЫ В КОМПЕНСАТОРНЫХ ПРОЦЕССАХ ПРИ ДИФфуЗНОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ПЕЧЕНИ

З. А. Шафигуллина<sup>1,2</sup>, С. Ю. Медведева<sup>1,2</sup>,  
И. Г. Данилова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Институт естественных наук и математики, Департамент биологический факультет, кафедра медицинской биохимии и биофизики, 620002, г. Екатеринбург, Российская Федерация  
<sup>2</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», лаборатория морфологии и биохимии, 620049, г. Екатеринбург, Российская Федерация

**Ц**ель исследования – оценить роль клеточного компонента стромы в регенерации печени при ее токсическом повреждении.

На экспериментальной модели токсического гепатита, вызванного внутрибрюшинным введением тетрахлорметана (CCl<sub>4</sub>) показано, что на 3 сутки регенераторные процессы в печени проявляются в увеличении двуядерных гепатоцитов, Ki-67+ клеток и гепатоцитов делящихся митозом. Реакция стромального компонента выражается в увеличении количества CD45+, тучных и синусоидальных клеток (СК). На 7 сутки развития токсического гепатита нарастает альтерация гепатоцитов, что сопровождается резким снижением митотического индекса и количества Ki-67+ клеток. В стромальном компоненте отмечается снижение числа синусоидальных клеток, CD45+ и значительное увеличение тучных клеток с высоким содержанием секреторных гранул.

**Ключевые слова:** тетрахлорметан, токсический гепатит, печень, тучные клетки, синусоидальные клетки.

**Введение.** В регенерации нормальной и патологически измененной печени принимают участие все ее клеточные элементы: гепатоциты, синусоидальные клетки, лейкоциты, клетки соединительной ткани (фибробласты, тучные клетки), а также внеклеточный матрикс, постоянно взаимодействующие между собой и составляющие единую структурно - функциональную систему [1]. Исследование клеточного компонента стромы печени и ее основных элементов представляется актуальным, поскольку именно эти клетки участвуют в регуляции и координации как деструктивных, так и пролиферативных процессов в печени при ее диффузном повреждении, вызванном, в том числе, и различными токсикантами [2]. В настоящее время пристальное внимание уделяется исследованию реакции синусоидальных и тучных клеток при токсическом повреждении печени, поскольку они обладают, как способностью усиливать альтерацию, так и стимулировать регенераторные процессы [3, 4].

СК представлены 4 основными разновидностями

клеток, имеющих мезенхимальное происхождение: лейкоциты, эндотелиоциты, клетки Ито, клетки Купфера или фиксированные макрофаги, которые составляют основную часть от всей популяции синусоидальных клеток [5, 3, 6]. Относящиеся к синусоидальным клеткам макрофаги печени осуществляют фагоцитоз, презентацию антигена, выделяя провоспалительные цитокины и привлекая нейтрофилы, базофилы и цитотоксические Т-лимфоциты. Кроме того, роль макрофагов заключается в регуляции завершения воспалительного процесса посредством выделения противовоспалительных факторов и факторов роста, стимулирующих пролиферацию гепатоцитов и ангиогенез [7].

Известно также, что тучные клетки не только принимают участие в развитии отека в начальную фазу воспаления, но в регуляции продуктивно-пролиферативной фазы воспаления, выделяя факторы роста капилляров, цитокины, хемоаттрактанты [8]. Неадекватное количество и (или) функциональная активность СК и мастоцитов

**Шафигуллина Злата Александровна (Shafigullina Zlata Aleksandrovna)**, аспирант Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Институт естественных наук и математики, м.н.с. Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, 620049, г. Екатеринбург, zlata\_puankova@mail.ru

**Медведева Светлана Юрьевна (Medvedeva Svetlana Yur'evna)**, к.м.н., доцент кафедры медицинской биохимии и медицинской биофизики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, ведущий научный сотрудник Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, medvedeva-ran@yandex.ru

**Данилова Ирина Георгиевна (Danilova Irina Georgievna)**, д.б.н., доцент, заведующая лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН, 620049, г. Екатеринбург, заведующая кафедрой медицинской биохимии и медицинской биофизики Уральского федерального университета имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, ig-danilova@yandex.ru



могут сопровождаться нарушением соотношения фаз воспалительного процесса и проявляться в виде увеличения некротизированных клеток, развития цирроза и как следствие, угнетением регенераторных процессов в печени.

Комплексные исследования изменения соотношения СК и тучных клеток при токсическом повреждении печени могут быть полезны при поиске новых подходов к коррекции нарушения восстановительных процессов органа посредством воздействия на определенные типы регуляторных клеток и изменения выраженности той или иной фазы воспаления [9].

В условиях диффузного поражения печени, вызванного токсическими или инфекционными агентами, когда пролиферативная активность клеток печени угнетена, поиск источников образования новых гепатоцитов и сохранение оставшихся, является одной из актуальных задач современной токсикологии.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент по моделированию токсического гепатита был выполнен на 40 крысах-самцах линии Wistar массой  $180 \pm 10$  г в соответствии с принципами международных этических комитетов (Директива Совета ЕС 2010/63/EU) и одобрен этическим комитетом Института иммунологии и физиологии УрО РАН (протокол (No-D-ПМ-2015-28)). Крысы содержались в одинаковых условиях по 5 крыс в клетке на обычном рационе вивария со свободным доступом к пище и воде и температурным режимом  $20 \pm 2^\circ\text{C}$ .

Для создания модели токсического гепатита использовали  $\text{CCl}_4$ , который вводили животным экспериментальных групп однократно внутривенно в дозе 50 мг/кг веса. Интактную группу составляли здоровые животные. Крысам контрольной группы вводили аналогичную дозу 0,85% раствора хлорида натрия (1 группа). Животных опытных групп выводили из эксперимента на 3 и 7 сутки передозировкой диэтилового эфира (соответственно 2 и 3 группы).

Образцы печени погружали в 10% нейтральный формалин на 24 часа при комнатной температуре. Подготовку образцов для гистологического исследования осуществляли с использованием автоматического процессора Leica EG 1160 с последующей заливкой в парафин. Со срезов толщиной 3-4 мкм удаляли парафин, для этого стекла помещались последовательно в ксилол, в 100% спирт и в растворы с постепенным снижением концентрации спирта до полностью водного раствора [10]. Структурное исследование проводили на микроскопе Leica DM 2500. Программу Leica Application Suite (V4) использовали для анализа изображений и морфометрического исследования, которое включало подсчет количества синусоидальных клеток в единице площади в

10-ти полях зрения при увеличении микроскопа  $\times 400$ . Тучные клетки выявляли при окраске препаратов толуидиновым синим, подсчитывали их количество в единице площади в 20-ти полях зрения при увеличении  $\times 1000$ . Для оценки функциональной активности тучных клеток измеряли интенсивность окрашивания толуидиновым синим сульфатированных гликозаминогликанов в составе секреторных гранул цитоплазмы с помощью программы Leica Application Suite (V4), показатель выражали в единицах оптической плотности.

Морфометрические исследования печени включали: определение индекса альтерации (количество гепатоцитов, ‰), определение митотического индекса ‰, определение количества двуядерных клеток, ‰.

Индекс альтерации клеток (ИАК) рассчитывали по формуле (1):

$$\text{ИАК} = \text{ИН} / \text{АИ}, \quad (1)$$

где ИН - индекс некроза;

АИ - апоптотический индекс.

Расчет митотического индекса осуществляли по формуле (2):

$$\text{MI} = \text{MN} \times 1000 (\text{‰}), \quad (2)$$

где М – число клеток в митозе;

Н – число клеток в зоне деления.

Для определения митотической активности на препарате в зоне деления подсчитывали общее число клеток в поле зрения и из них число клеток в фазах митоза. Анализ проводили в 10 полях зрения.

ИГХ методом выявляли в печени лейкоциты, экспрессирующие CD45+, и пролиферирующие гепатоциты по маркеру Ki67+, с использованием моноклональных антител соответственно mouse anti – rat CD45 clone OX -1 и anti-human Ki-67 clone B56 (BD, USA), а также вторичных антител biotin goat anti-mouse (BD, USA), тест-системы Novolink™ Polymer Detection System (Novocastra Lab., Ltd) и автостейнера Pascal DAKO. Маркер Ki-67+ позволяет определять не только пролиферацию, но и готовность клеток к делению. Для реакции с Ki-67 применяли высокотемпературную обработку срезов в цитратном буфере, pH 6,0. Для устранения неспецифического связывания антител использовали блокирующий раствор BlockAid (Thermo Fisher, USA). Первичные mouse-anti-rat антитела и вторичные поликлональные антитела biotin-goat-anti-mouse (BD, США) использовали в разведении 1:50. Визуализацию проводили с помощью непрямого иммунопероксидазного метода, использовали позитивные и негативные контроли антигенов для исключения неспецифического окрашивания.

Определяли количество клеток, экспрессирующих CD45+ и Ki-67 в единице площади среза печени при увеличении 1000 в 20 полях зрения каж-

дого образца с последующим пересчетом на 1мм<sup>2</sup> среза.

Вычисления и статистическая обработка результатов исследований выполнены с помощью пакета программ Statistica 10.0 и непараметрического критерия Манна-Уитни для 2-х независимых выборок. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости 5% ( $P < 0.05$ ). Данные представлены в виде средне±ошибка среднего.

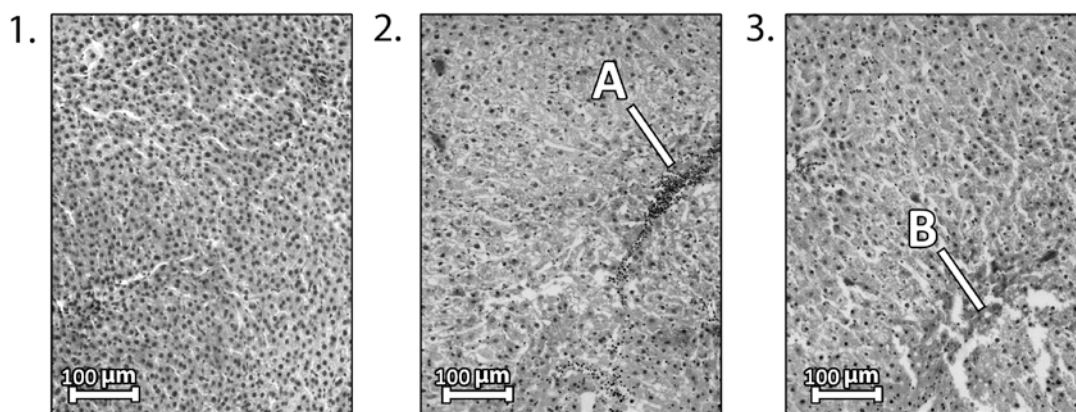
**Результаты и обсуждение.** В связи с тем, что в ходе гистологического и морфометрического анализа тканей печени различий между группой интактных и контрольных животных не было установлено, в дальнейшем представлены результаты только контрольной группы.

При гистологическом исследовании печени на 3 сутки после введения CCl<sub>4</sub> были отмечены признаки, характерные для острого токсического гепатита (очаговые некрозы гепатоцитов (рис. 1. В) с перифокальной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией), также обнаружены выраженная

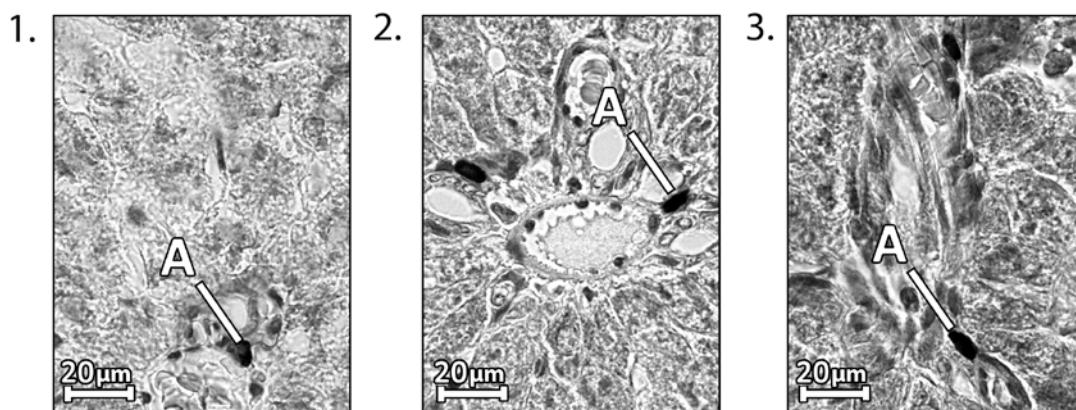
диффузная вакуольная дистрофия гепатоцитов, анизоцитоз, анизонуклеоз.

В соответствии с гистологической картиной на 3 сутки после введения токсиканта отмечается достоверное увеличение количества СК с  $9,69 \pm 0,48$  (контроль) до  $13,0 \pm 0,28$  (рис. 4), значительное увеличение количества лейкоцитов с  $15,9 \pm 2,3$  (контроль) до  $277,8 \pm 12,5$  (рис. 4, рис. 3) и рост числа тучных клеток с  $51,2 \pm 4,9$  (контроль) до  $94,7 \pm 12,7$  (рис. 4, рис. 2), а также увеличение количества секреторных гранул в каждой тучной клетке с  $0,045 \pm 0,011$  до  $0,071 \pm 0,015$  относительно контроля (рис. 4). В модели индуцированного CCl<sub>4</sub> повреждения печени рядом исследователей было обнаружено увеличение числа тучных клеток в портальных областях, которое постепенно возрастало по мере увеличения степени фиброза [2, 11]. Увеличение количества печеночных тучных клеток свидетельствует о их значительной роли при патологии печени [12 – 15].

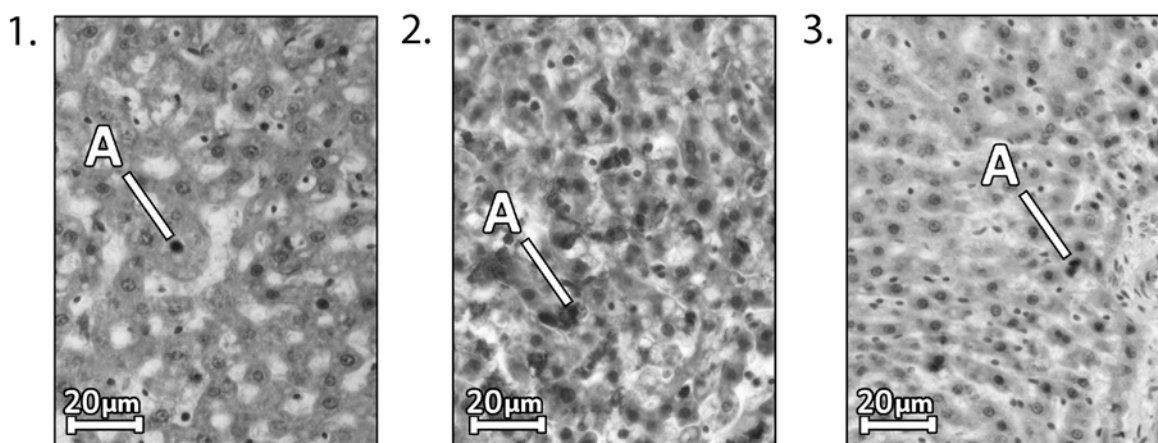
Рост числа СК на 3 сутки после токсического воздействия на фоне компенсаторной реакции,



**Рис. 1.** Печень крысы в динамике течения токсического гепатита, окраска гематоксилином и эозином, ув.200. Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – группа CCl<sub>4</sub>, 3 сутки; 3 – группа CCl<sub>4</sub>, 7 сутки. А – полнокровие; В – некрозы.



**Рис. 2.** Тучные клетки в печени крысы (А) в динамике течения токсического гепатита, окраска толуидиновым синим, ув.1000. Примечание: 1 – контрольная группа; 2 – группа CCl<sub>4</sub>, 3 сутки; 3 – группа CCl<sub>4</sub>, 7 сутки.



**Рис. 3.** Лейкоциты (CD45+) в паренхиме печени (A) в динамике течения токсического гепатита, иммуногистохимическое окрашивание, ув.1000

Примечание: 1 - контрольная группа; 2 - группа  $\text{CCl}_4$ , 3 сутки; 3 - группа  $\text{CCl}_4$ , 7 сутки.

сопровождающейся увеличением количества двуядерных (с  $15,4 \pm 1,4$  до  $51,8 \pm 0,3$ ) и находящихся в процессе деления гепатоцитов, экспрессирующих Ki-67, (с  $14,3 \pm 1,5$  до  $47,6 \pm 10,9$ ) (рис. 4) вероятно, связано с процессами инактивации токсиканта и фагоцитозом некротизированных клеток. Имеются сведения о том, что СК способны принимать участие в синтезе и remodelировании компонентов экстрацеллюлярного матрикса, регулирующего функции гепатоцитов [16].

На 7 сутки в печени экспериментальных животных наряду с уменьшением признаков эксудативного воспаления наблюдали сохранение деструктивных процессов. Уменьшение признаков воспаления на 7 сутки, является следствием значительного сокращения, по сравнению с предыдущим сроком, инфильтрации ткани печени лейкоцитами (рис 3, рис. 4). При подсчете СК обнаружено достоверное снижение этого показателя на 7 сутки не только относительно контроля, но и предыдущего срока эксперимента (рис. 4). При повреждении паренхимы печени СК выступают в роли мишени токсического воздействия и их регуляторное влияние на процессы регенерации снижается.

В то же время отмечено дальнейшее увеличение количества тучных клеток на 7 сутки по сравнению с показателем, измеренным на 3 сутки (с  $94,7 \pm 12,7$  до  $219,7 \pm 21,3$ ) (рис. 2, рис. 4). Оптическая плотность секреторных гранул в единичной тучной клетке на 7 сутки по сравнению с предыдущим сроком не изменилась. Увеличение числа тучных клеток свидетельствует о том, что они выполняют роль индукторов и регуляторов восстановительного процесса в печени после токсического воздействия.

Несмотря на уменьшение выраженности эксудативного воспаления, выявленного при исследо-

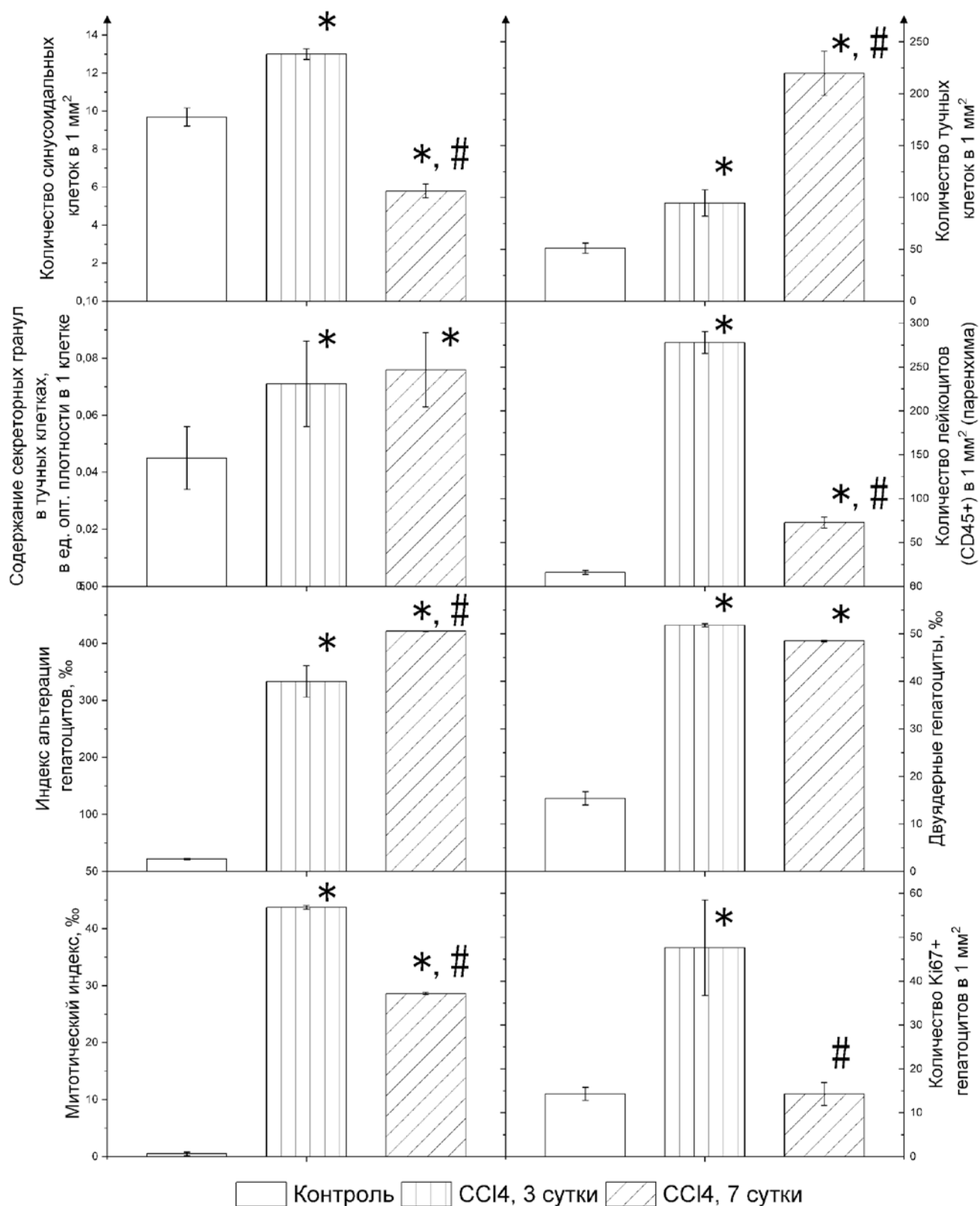
вании гистологических срезов на 7 сутки эксперимента, количество поврежденных гепатоцитов не только не снизилось, а увеличилось по сравнению с показателем, измеренным на 3 сутки эксперимента (с  $333,27 \pm 27,6$  до  $421,5 \pm 0,5$ ) (рис 4), при незначительном снижении уровня двуядерных гепатоцитов, снижении митотического индекса (с  $43,77 \pm 0,3$  до  $28,6 \pm 0,2$ ) (рис 4) и количества Ki67+ гепатоцитов (с  $47,6 \pm 10,9$  до  $14,3 \pm 2,6$ ) (рис 4).

**Заключение.** На 3 сутки эксперимента в ответ на действие токсиканта отмечается стимуляция регенераторных процессов, сопровождающаяся увеличением клеточного компонента стромы: лейкоцитов, тучных и синусоидальных клеток. В ранние сроки эксперимента СК выступают в роли мишени токсического воздействия, осуществляют фагоцитоз поврежденных гепатоцитов и способствуют завершению воспалительного процесса. Данное предположение подтверждается уменьшением числа CD45+ клеток, обуславливающих лейкоцитарную инфильтрацию. Уменьшение уровня СК коррелирует со снижением митотического индекса и количеством Ki67+ гепатоцитов.

На 7 сутки токсического воздействия основная роль в регенераторной стратегии отводится тучным клеткам, которые выделяют факторы роста капилляров, цитокины и хемоаттрактанты.

Выявленные закономерности дают основание для разработки новых подходов в лечении токсического гепатита.

Исследование проведено в рамках бюджетной программы «Изучение механизмов регенераторных процессов в органах и тканях с использованием экспериментальных моделей экстремальных факторов и токсического воздействия на организм», № Гос. регистрации – АААА -А18-118020590107-0.



**Рис. 4.** Морфометрические показатели в печени контрольных и экспериментальных крыс  
 Примечание: \* - различия с интактными животными достоверны при P < 0.05;  
 # - различия между группами CCl<sub>4</sub>, 3 сутки и CCl<sub>4</sub>, 7 сутки достоверны при P < 0.05.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Arias I.M., Wolkoff A.W., Boyer J.L., Shafritz D.A., Fausto N, Alter H.J. et al. eds. *The Liver Biology and Pathobiology*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2011.
2. Francis H, Cynthia J., Meininger A. Review of mast cells and liver disease: What have we learned? *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 529-536.
3. Онищенко Н.А., Люндуп А.В., Деев Р.В., Шагидулин М.Ю., Крашенинников М. Е. Синусоидальные клетки печени и клетки костного мозга как компоненты единой функциональной системы регуляции восстановительного морфогенеза в здоровой и поврежденной печени. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 6 (2): 78-92.
4. Храмова Ю.С., Арташян О.С., Б.Г. Ушков Б.Г. Морфогенетическая функция иммунокомпетентных клеток при репаративной регенерации тканей с
- разной восстановительной способностью. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012; 15 (3): 372-375.
5. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis*. 2001; 21: 311-35.
6. Okada T, Kimura A., Kanki K., Nakatani S., Nagahara Y., Hiraga M. et al. Liver Resident Macrophages (Kupffer Cells) Share Several Functional Antigens in Common with Endothelial Cells. *Scandinavian Journal of Immunology Experimental immunology*. 2016; 83: 139-150.
7. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22 (2): 231-237.
8. Theoharides T.C., Alysandratos K-D., Angelidou A., Delivanis D-A., Sismanopoulos N., Zhang B. et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822 (1): 21-33.
9. Haretskaya M.V. Hepatoprotective properties of taurine during carbon tetrachloride intoxication. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2014; 8 (4): 286-292.
10. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. Основы гистологической техники. СПб.: Спец. Лит.; 2010.
11. Jeong D.H, Lee G.P, Jeong W.I, et al. Alterations of mast cells and tgf-beta1 on the silymarin treatment for CCl(4)-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1141-1148.
12. Koda W, Harada K, Tsuneyama K, et al. Evidence of the participation of peribiliary mast cells in regulation of the peribiliary vascular plexus along the intrahepatic
- biliary tree. *Lab Invest*. 2000; 80: 1007-1017.
13. Matsunaga Y, Terada T. Mast cell subpopulations in chronic inflammatory hepatobiliary diseases. *Liver* 2000; 20: 152-156.
14. Nakamura A, Yamazaki K, Suzuki K, et al. Increased portal tract infiltration of mast cells and eosinophils in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 2245-2249.
15. Stoyanova I.I. Relevance of mast cells and hepatic lobule innervation to liver injury. *Romanian journal of gastroenterology*. 2004; 13: 203-209.
16. Schurich A, Berg M, Stabenow D, Böttcher J, Kern M, et al. Dynamic regulation of CD8 T cell tolerance induction by liver sinusoidal endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 2010; 184: 4107-4114.

## REFERENCES:

1. Arias I.M., Wolkoff A.W., Boyer J.L., Shafritz D.A., Fausto N, Alter H.J. et al. eds. *The Liver Biology and Pathobiology*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2011.
2. Francis H, Cynthia J., Meininger A. Review of mast cells and liver disease: What have we learned? *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 529-536.
3. Onishchenko N.A., Lyundup A.V., Deev R.V., Shagidulin M.Yu., Krashennnikov M. E. Sinusoidal liver cells and bone marrow cells as components of the common functional system for regulation of recovery morphogenesis of healthy and damaged liver. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011; 6 (2): 78-92 (in Russian).
4. Khramtsova Yu.S., Artashyan O.S., B.G. Ushkov B.G. Morphogenetic function of immunocompetent cells at reparative regenerations of tissues with different regenerative ability. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskii vestnik*. 2012; 15 (3): 372-375 (in Russian).
5. Geerts A. History, heterogeneity, developmental biology, and functions of quiescent hepatic stellate cells. *Semin. Liver Dis*. 2001; 21: 311-35.
6. Okada T, Kimura A., Kanki K., Nakatani S., Nagahara Y., Hiraga M. et al. Liver Resident Macrophages (Kupffer Cells) Share Several Functional Antigens in Common with Endothelial Cells. *Scandinavian Journal of Immunology Experimental immunology*. 2016; 83: 139-150.
7. Mantovani A., Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol*. 2010; 22 (2): 231-237.
8. Theoharides T.C., Alysandratos K-D., Angelidou A., Delivanis D-A., Sismanopoulos N., Zhang B. et al. Mast cells and inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2012; 1822 (1): 21-33.
9. Haretskaya M.V. Hepatoprotective properties of taurine during carbon tetrachloride intoxication. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2014; 8 (4): 286-292.
10. Korzhevskiy D.E., Gilyarov A.V. Basics of histological technique. Spb.: Spets. Lit.; 2010 (in Russian).
11. Jeong D.H, Lee G.P, Jeong W.I, et al. Alterations of mast cells and tgf-beta1 on the silymarin treatment for CCl(4)-induced hepatic fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1141-1148.
12. Koda W, Harada K, Tsuneyama K, et al. Evidence of the participation of peribiliary mast cells in regulation of the peribiliary vascular plexus along the intrahepatic
- biliary tree. *Lab Invest*. 2000; 80: 1007-1017.
13. Matsunaga Y, Terada T. Mast cell subpopulations in chronic inflammatory hepatobiliary diseases. *Liver* 2000; 20: 152-156.
14. Nakamura A, Yamazaki K, Suzuki K, et al. Increased portal tract infiltration of mast cells and eosinophils in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 2245-2249.
15. Stoyanova I.I. Relevance of mast cells and hepatic lobule innervation to liver injury. *Romanian journal of gastroenterology*. 2004; 13: 203-209.
16. Schurich A, Berg M, Stabenow D, Böttcher J, Kern M, et al. Dynamic regulation of CD8 T cell tolerance induction by liver sinusoidal endothelial cells. *The Journal of Immunology*. 2010; 184: 4107-4114.

Z. A. Shafigullina<sup>1,2</sup>, S. Yu. Medvedeva<sup>1,2</sup>, I. G. Danilova<sup>1,2</sup>

## ROLE OF THE STROMAL CELLULAR COMPONENT IN COMPENSATORY PROCESSES IN DIFFUSE LIVER DAMAGE

<sup>1</sup>Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Institute of Natural Sciences and Mathematics, 620002, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of RAS, 620049, Ekaterinburg, Russian Federation

The aim of the study was to assess the role of the cellular component of the stroma in liver regeneration after its toxic damage.

The experimental model of toxic hepatitis caused by intraperitoneal administration of tetrachloromethane (CCl<sub>4</sub>) showed that regeneration processes in the liver on the 3<sup>rd</sup> day are manifested in an increase in binuclear hepatocytes, Ki-67 + cells and hepatocytes dividing by mitosis. The reaction of the stromal component is expressed in an increase in the number of CD45 +, mast and sinusoidal cells (SC). On the 7th day of the development of toxic hepatitis the hepatocyte alteration increases, that is accompanied by a sharp decrease in the mitotic index and the number of Ki-67 + cells. In the stromal component there is a decrease in the number of sinusoidal cells, CD45 + and a significant increase in mast cells with a high secretion granule content.

**Keywords:** tetrachloromethane, toxic hepatitis, liver, mast cells, sinusoidal cells.

Материал поступил в редакцию 10.04.2018 г.

# ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 574.58 : 546.56-546.816

## НАКОПЛЕНИЕ СВИНЦА И ДРУГИХ ТОКСИЧНЫХ МЕТАЛЛОВ ВОДНЫМИ РАСТЕНИЯМИ

*И.В. Тропин, С.А. Остроумов*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, 119991, г. Москва, Российская Федерация

**Т**ри токсичных металла, - свинец, медь и цинк - были измерены в биомассе водных высших растений *Elodea densa*. Использовали метод атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Растения инкубировали при повышенных концентрациях трех металлов в водной среде. Это привело к значительному увеличению содержания свинца в биомассе растений. А именно, концентрация свинца в биомассе выросла до 1567% по сравнению с фоновой концентрацией этого элемента в биомассе в контроле (фоновая концентрация была принята за 100%). После инкубации концентрация меди в биомассе составляла 594% от фоновой концентрации. После аналогичной инкубации концентрация цинка составляла 133% от фоновой концентрации. Результаты могут быть полезны при анализе вопросов биологического мониторинга и очищения воды.

**Ключевые слова:** свинец, загрязнение воды, тяжелые металлы, медь, цинк, водные высшие растения, макрофиты, накопление металлов.

**Введение.** Тяжелые металлы – в том числе свинец, цинк и медь – относятся к опасным химическим загрязнителям водной среды. Показаны многочисленные токсичные воздействия этих металлов на водные организмы [1].

Исследователями многих лабораторий изучается вопрос о накоплении водными растениями химических элементов, в том числе металлов, из водной среды [2-11]. Этот вопрос обсуждается в связи с разработкой проблем биологического мониторинга и научных основ биотехнологий (фитотехнологий) очищения водной среды [2, 12-15].

По этим вопросам опубликован существенный объем данных, полученных при изучении высших водных растений (макрофитов) отечественными и зарубежными исследователями [3-11]. Однако, для разработки научных основ технологий использования растений для очищения воды необходимы как можно более широкие сведения о максимально возможном круге биологических видов макрофитов и химических элементов.

*Цель данной работы* – изучение взаимодействия трех металлов (свинец, медь, цинк) с водными растениями, макрофитами *Elodea densa*.

**Материалы и методы исследования.** До начала эксперимента очищенные от эпифитов и эпибионтов растения *Elodea densa* в течение нескольких недель содержались в 40-литровом аквариуме (постоянная барботация воды воздухом, температура воды 21°C, фотопериод 14С:10Т, освещенность 16 мкМ квантов · м<sup>-2</sup> · с<sup>-1</sup>). Один раз в 10 дней в водную среду вносили 5 мл раствора микроэлементов [16] и 5 мл подкормки (70 мМ азот N, 1,6 мМ фосфор P и 170 мМ углерод C). Инкубацию растений в эксперименте проводили в пластиковых сосудах емкостью 1 л в барботируемой воздухом среде при весовом соотношении фитомассы и воды (1:100). Физические условия (температура воды, фотопериод и освещенность) инкубации растений в эксперименте соответствовали исходным условиям содержания в аквариуме.

**Тропин Иван Владимирович (Tropin Ivan Vladimirovich)**, к.б.н., старший научный сотрудник биологического факультета, МГУ им. М.В. Ломоносова, ar55@yandex.ru

**Остроумов Сергей Андреевич (Ostroumov Sergey Andreyevich)**, д.б.н., ведущий научный сотрудник биологического факультета, МГУ им. М.В. Ломоносова, ar55@yandex.ru

В соответствии с планом эксперимента растения в водной среде подвергали раздельному 24-часовому воздействию  $PbNO_3$ ,  $CuSO_4$  и  $ZnSO_4$ , при конечной концентрации металлов в среде 5 мкМ/л. После окончания инкубации растения вынимали из пластиковых сосудов и дважды ополаскивали дистиллированной водой. Избыточную влагу с поверхности растений удаляли, тщательно промокая их фильтровальной бумагой.

Измерения содержания металлов в целых растениях *Elodea densa* проводили на атомно-абсорбционном спектрофотометре (метод пламенной ионизации) «НИТАСНИ-180-80» (Япония). Содержание металлов рассчитывали в мкМ на грамм массы сырого растения. Результаты были обработаны статистически, рассчитана стандартная ошибка.

**Результаты и обсуждение.** Проведенные опыты дали ответ на вопрос о том, как повышение концентрации свинца, меди и цинка в водной среде сказывается на их содержании в тканях высшего водного растения *Elodea densa*.

Полученные данные о фоновом содержании металлов (свинец, медь, цинк) и об их накоплении в эксперименте в целых растениях водного макрофита *Elodea densa* представлены в таблице 1.

Результаты, представленные в таблице 1, показывают существенное увеличение содержания обоих металлов в тканях изученного макрофита. Обращает на себя внимание тот факт, что после инкубации в водной среде с повышенной концентрацией металлов нарастание содержания трех металлов было выражено в разной степени для свинца, меди и цинка.

Содержание свинца увеличилось очень значительно: более чем в 15 раз (1566.7% по сравнению с контролем, который был принят за 100%).

Содержание меди выросло более чем в 5 раз (593.6% по сравнению с концентрацией меди в контроле). Содержание цинка выросло, но в меньшей степени. После инкубации в среде с повышенным содержанием цинка концентрация этого металла в тканях макрофита *Elodea densa* увеличилась в 1,3 раза (133,3% по сравнению с концентрацией цинка в контроле).

Отметим, что полученные в данной работе результаты - нарастание концентрации свинца, меди и цинка в биомассе макрофитов *Elodea densa* - согласуются с данными других исследователей о возможности аккумуляции этих металлов в высших водных растениях.

С учетом данных научной литературы составлена таблица 2, где указаны примеры накопления изученных металлов водными растениями.

Ранее один из соавторов опубликовал статью о самоочищении воды в водных экосистемах, в которых в качестве одного из факторов самоочищения указывалась сорбция и аккумуляция загрязняющих веществ водными организмами [18, 19]. Полученные в данной работе новые факты об аккумуляции токсичных металлов (свинца, меди и цинка) водными растениями подтверждают это положение указанной теории самоочищения воды.

В последнее время получены новые данные о токсичности и экологической опасности тяжелых металлов, в том числе изученных в данной работе [20, 21]. Это еще раз подтверждает актуальность полученных результатов.

Необходимо отметить два аспекта практического значения изложенного выше.

Во-первых, повышение содержания токсичных металлов в водных растениях может использоваться как полезная информация при проведении биологического мониторинга состояния водое-

Таблица 1

**Содержание металлов в *Elodea densa* при фоновой (0.01 мкМ Ме/л) и повышенной (5.0 мкМ Ме/л) концентрации металлов в среде. Концентрации металлов указаны в расчете на сырой вес биомассы растений. N= 3 (биологические повторности). Фон – фоновая концентрация в контроле; Эксп (эксперимент) – концентрация после инкубирования при повышенной концентрации металла в водной среде**

Ме	вариант	концентрация, мкМ/г	Стандартная ошибка	Содержание металлов как % от фонового
Pb	Фон	0,018	0,01	100
Cu	Фон	0,069	0,003	100
Zn	Фон	0,955	0,021	100
Pb	Эксп	0,282	0,01	1566.7
Cu	Эксп	0,4096	0,036	593.6
Zn	Эксп	1,2733	0,064	133.3

Таблица 2

**Выявление накопления свинца, меди и цинка высшими водными растениями**

Металлы	Виды растений	Ссылки
Свинец	<i>Elodea densa</i>	Данная работа
Свинец	<i>Ceratophyllum demersum</i>	Остроумов С.А., Шестакова Т.В., 2009. [17]
медь	<i>Elodea densa</i>	Данная работа
	<i>Potamogeton pectinatus</i> L.:	Costa M.B., Tavares F.V., Martinez C.B., Colares I.G. and Martins C.D.M.G., 2018. [3]
медь	<i>Eichhornia crassipes</i> and <i>Alternanthera philoxeroides</i>	Ramachandra T.V., Sudarshan P.B., Mahesh M.K. and Vinay S., 2018. [4]
медь	<i>Pistia stratiotes</i> (water lettuce)	Sanches Filho P.J., Nunes L., da Rosa N., Betemps G.R. and Pereira R.S., 2015. [5]
медь	<i>Eichhornia crassipes</i> (Mart.) Solms-Laubach,	Romero-Hernández, et al., 2017 [6]
медь	<i>Myriophyllum aquaticum</i> (Vell.) Verdc,	Romero-Hernández, et al., 2017 [ 6]
цинк	<i>Elodea densa</i>	Данная работа
цинк	<i>Eichhornia crassipes</i> (Mart.) Solms-Laubach,	Romero-Hernández, et al., 2017 [6]
цинк	<i>Myriophyllum aquaticum</i> (Vell.) Verdc,	Romero-Hernández, et al., 2017 [ 6]

мов и водотоков в условиях химического загрязнения.

Во-вторых, накопление экотоксикантов в биомассе водных растений означает удаление этих веществ из водной среды и связано с некоторым очищением водной среды. Новые данные в этой области помогают лучше видеть полезную роль растений в самоочищении воды.

**Выводы:**

1. Изучали содержание трех металлов (свинца, меди и цинка) в высших водных растениях *Elodea densa* методом атомно-абсорбционной спектrophотометрии в контроле и после инкубации при повышенных концентрациях этих металлов в водной среде.

2. Показано нарастание концентрации трех металлов в изученных растениях *Elodea densa* после

инкубации в водной среде, куда добавили эти металлы и где была создана повышенная концентрация этих металлов.

3. Нарастание концентрации, по сравнению с контролем, было значительно более выражено для свинца и меди, чем для цинка.

4. Новые факты об аккумуляции трех токсичных металлов подтверждают теорию биотического самоочищения воды в водных экосистемах [18, 19].

5. Полученные результаты вносят вклад в понимание роли макрофитов в очищении водной среды (что имеет значение для разработки новых биотехнологий очищения и детоксикации воды), а также в разработку вопросов биологического мониторинга загрязнения водной среды.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Моисеенко Т.И. Водная экотоксикология: Теоретические и прикладные аспекты М.: Наука, 20

2. Тропин И. В., Остроумов С. А. Проблемы биологического мониторинга водных экосистем с использованием пресноводных растений. Биохимические аспекты накопления тяжелых металлов. Природные и антропогенные экосистемы: проблемы и решения. Москва: Библио-Глобус, 2017: 112-135.

3. Costa M.B., Tavares F.V., Martinez C.B., Colares I.G., Martins C.D.M.G., 2018 Accumulation and effects of copper on aquatic macrophytes *Potamogeton pectinatus* L.: Potential application to environmental monitoring and phytoremediation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 155: 117-124.

4. Ramachandra T.V., Sudarshan P.B., Mahesh M.K., Vinay S., Spatial patterns of heavy metal accumulation in sediments and macrophytes of Bellandur wetland, Bangalore. *Journal of Environmental Management*. 2018; 206: 1204-1210.

5. Sanches Filho P.J., Nunes L., da Rosa N., Betemps G.R., Pereira R.S., Comparison among native floating aquatic macrophytes for bioconcentration of heavy metals. *Ecotoxicology and Environmental Contamination*, 2015;10(1): 1-6.

6. Romero-Hernández J.A., Amaya-Chávez A., Balderas-Hernández P., Roa-Morales G., González-Rivas N., Balderas-Plata M.Á., Tolerance and hyperaccumulation of a mixture of heavy metals (Cu, Pb, Hg, and Zn) by four aquatic macrophytes. *International Journal of Phytoremediation*, 2017; 19(3): 239-245.

7. Тропин И.В., Золотухина Е.Ю., Бурдин К.С. Распределение тяжелых металлов в биохимических фракциях тканей водных макрофитов. *Океанология*. 1994; 34: 62-64.

8. Золотухина Е.Ю., Гавриленко Е.Е. Связывание меди, кадмия, железа, цинка и марганца белками водных макрофитов. *Физиология растений*. 1990; 37 (4): 651-658.

9. Золотухина Е.Ю., Тропин И.В., Кононенко П.В. Распределение тяжелых металлов в талломах бурой водоросли *Laminaria saccharina* (Ag.) Kjellm. *Вестник МГУ, Серия Биология*. 1992; 1: 72-76.

10. Лубкова Т.Н., Пухов В.В., Шестакова Т.В., Тропин И.В., Хотелевцев С.В., Остроумов С.А. Изучение взаимодействия токсичных металлов с биомассой



одноклеточных водорослей методом ICP-MS. Токсикологический вестник. 2015; 6: 41-45.

11. Остроумов С.А., Котелевцев С.В., Шестакова Т.В., Колотилова Н.Н., Поклонов В.А., Соломонова Е.А. Новое о фиторемедиационном потенциале: ускорение снижения концентраций тяжелых металлов (Pb, Cd, Zn, Cu) в воде в присутствии элодеи. Экологическая химия. 2009; 18 (2): 111-112.
12. Остроумов С.А., Соломонова Е.А. Метод определения допустимых нагрузок загрязняющих веществ на высшие водные растения и перспективы его применения. Экология промышленного производства. 2012; 2: 54-60.
13. Соломонова Е.А., Остроумов С.А. Оценка допустимых нагрузок

загрязняющих веществ на макрофиты в водной среде с использованием метода рекуррентных добавок.

- Водное хозяйство России: проблемы, технологии, управление. 2014; 2: 88-112. <https://www.researchgate.net/publication/262303768>;
14. Крот Ю.Г., 2015. Использование высших водных растений в биотехнологиях очистки поверхностных и сточных вод. Гидробиологический журнал. 2006; 42 (1):76-91.
15. Тарушкина Ю.А., Ольшанская Л.Н., Мечева О.Е., Лазуткина А.С. Высшие водные растения для очистки сточных вод. Экология и промышленность России. 2006; 5:36-39.
16. Шубравый О.И. Аквариум с искусственной морской водой для со-

держания и разведения примитивного многоклеточного организма *Trichoplax* и других мелких беспозвоночных. Зоологический журнал. 1983; 12(4): 618-621.

17. Остроумов С.А., Шестакова Т.В. Снижение измеряемых концентраций Cu, Zn, Cd, Pb в воде экспериментальных систем с *Ceratophyllum demersum*: потенциал фиторемедиации. Доклады академии наук (ДАН). 2009; 428 (2): 282-287. <https://www.researchgate.net/publication/266209702> ;
18. Остроумов С.А. О биотическом самоочищении водных экосистем. Элементы теории. Доклады академии наук (ДАН). 2004; 396 (1): 136-141. <https://www.researchgate.net/publication/265294672> ;

19. Остроумов С.А. Качество и кондиционирование воды в природных экосистемах: разработка теории биологических механизмов самоочищения воды. Экологическая химия, 2017; 26 (4): 175-181. <https://www.researchgate.net/publication/319955185> ;
20. Саптарова Л.М., Князева О.А., Галимов Ш.Н., Когина Э.Н., Газдалиева Л.М. Влияние хронической интоксикации медно-цинковой колчеданной рудой на показатели системы крови и содержание в ней тяжелых металлов в эксперименте. Токсикологический вестник, 2017; 6: 31-34.
21. Еськов Е. К., Еськова М. Д., Роженков А. С. Диагностика отравлений пчел свинцом и кадмием. Токсикологический вестник, 2018; 1: 26-29.

## REFERENCES:

1. Moiseenko T.I. Aquatic ecotoxicology: Theoretical and applied aspects. Moscow: Nauka Press, 2009 (in Russian).
2. Tropin I. V., Ostroumov S. A. Issues of biological monitoring of aquatic ecosystems with use of freshwater plants. Biochemical aspects of accumulation of heavy metals. *Prirodnye i antropogennye ekosistemy: problemy i resheniya*. Moscow: Biblio-Globus Press, 2017: 112-135 (in Russian).
3. Costa M.B., Tavares F.V., Martinez C.B., Colares I.G., Martins C.D.M.G. Accumulation and effects of copper on aquatic macrophytes *Potamogeton pectinatus* L.: potential application to environmental monitoring and phytoremediation. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2018; 155: 117-124.
4. Ramachandra T.V., Sudarshan P.B., Mahesh M.K., Vinay S. Spatial patterns of heavy metal accumulation in sediments and macrophytes of Bellandur wetland, Bangalore. *Journal of Environmental Management*. 2018; 206: 1204-1210.
5. Sanches Filho P.J., Nunes L., da Rosa N., Betemps G.R., Pereira R.S. Comparison among native floating aquatic macrophytes for bioconcentration of heavy metals. *Ecotoxicology and Environmental Contamination*, 2015; 10(1): 1-6.
6. Romero-Hernández J.A., Amaya-Chávez A., Balderas-Hernández P., Roa-Morales G., González-Rivas N., Balderas-Plata M.Á. Tolerance and hyperaccumulation of a mixture of heavy metals (Cu, Pb, Hg, and Zn) by four aquatic macrophytes. *International Journal of Phytoremediation*, 2017; 19(3): 239-245.
7. Tropin I.V., Zolotukhina E.Yu., Burdin K.S. Distribution of heavy metals in biochemical fractions of tissues of aquatic macrophytes. *Okeanologia*. 1994; 34: 62-64 (in Russian).
8. Zolotukhina E.Yu., Gavrilenko E.E. Binding of copper, cadmium, iron, zinc and manganese to proteins of aquatic plants. *Fiziologiya rasteniy*. 1990; 37 (4): 651-658 (in Russian).
9. Zolotukhina E.Yu., Tropin I.V., Kononenko R.V. Distribution of heavy metals in talloms of brown alga *Laminaria saccharina* (Ag.) Kjellm. *Vestnik MGU, Seriya Biologiya*. 1992; 1: 72-76 (in Russian).
10. Lubkova T.N., Pukhov V.V., Shestakova T.V., Tropin I.V., Kotelevtsev S.V., Ostroumov S.A. Study of interactions of toxic metals with biomass of unicellular algae ICP-MS. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2015; 6: 41-45 (in Russian).
11. Ostroumov S.A., Kotelevtsev S.V., Shestakova T.V., Kolotilova N.N., Poklonov V.A., Solomonova E.A. New on phytoremediation potential: acceleration of decrease of concentrations of heavy metals (Pb, Cd, Zn, Cu) in water in the presence of elodea. *Ekologicheskaya khimiya*. 2009; 18 (2): 111-119 (in Russian).
12. Ostroumov S.A., Solomonova E.A. Method for determination of allowable loads of pollutants on higher aquatic plants and prospects of its application. *Ekologiya i promyshlennogo proizvodstva*. 2012; 2: 54-60 (in Russian).
13. Solomonova E.A., Ostroumov S.A. Assessment of allowable loads of pollutants on macrophytes in aquatic environment using a new method of recurrent additions. *Vodnoe khozyaystvo Rossii: problemy, tekhnologii, upravlenie*. 2014; 2: 88-112. <https://www.researchgate.net/publication/262303768> (in Russian).
14. Krot Yu.G. Use of higher aquatic plants in biotechnologies of purification of surface and sewage waters. *Gidrobiologicheskiy zhurnal*. 2006; 42 (1):76-91 (in Russian).
15. Tarushkina Yu.A., Ol'shanskaya L.N., Mecheva O.E., Lazutkina A.S. Higher aquatic plants to purify sewage waters. *Ekologiya i promyshlennost' Rossii*. 2006; 5:36-39 (in Russian).
16. Shubravyy O.I. Aquatium with artificial seawater to keep and breed a primitive multicellular organism *Trichoplax* and other small invertebrates. *Zoologicheskiy zhurnal*. 1983; 12(4): 618-621 (in Russian).
17. Ostroumov S.A., Shestakova T.V. Decreasing the measurable concentrations of Cu, Zn, Cd, and Pb in the water of the experimental systems containing *Ceratophyllum demersum*: The phytoremediation potential. *Doklady Biological Sciences*. 2009; 428:444-449. <https://www.researchgate.net/publication/40481671> .
18. Ostroumov S.A. On the biotic self-purification of aquatic ecosystems: elements of the theory. *Doklady Biological Sciences*. 2004; 396: 206-212. <https://www.researchgate.net/publication/200567576> .
19. Ostroumov S.A. Water quality and conditioning in natural ecosystems: biomachinery theory of self-purification of water. *Ekologicheskaya khimiya*, 2017; 26 (4): 175-181. <https://www.researchgate.net/publication/319955185> (in Russian).
20. Saptarova L.M., Knyazeva O.A., Galimov Sh.N., Kogina E.N., Gazdalieva L.M. Influence of chronic intoxication copper-zinc pyrite ore on indicators of the blood system and the content of heavy metals in it in the experiment. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2017; 6: 31-34 (in Russian).
21. Es'kov E. K., Es'kova M. D., Rozenkov A. S. Diagnosis of bee poisoning by lead and cadmium. *Toksikologicheskiy vestnik*, 2018; 1: 26-29 (in Russian).

I.V. Tropin, S.A. Ostroumov

## ACCUMULATION OF LEAD AND OTHER TOXIC METALS BY AQUATIC PLANTS

M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, 119991, Moscow, Russian Federation

Three toxic metals-lead, copper and zinc - were measured in the biomass of the aquatic higher plants of *Elodea densa*. The method of atomic absorption spectrophotometry was used. Plants were incubated at elevated concentrations of three metals in the aqueous medium. This has led to a significant increase in lead content in plant biomass. Namely, the concentration of lead in biomass increased to 1567% compared to the background concentration of this element in the biomass in the control (the background concentration was taken as 100%). After incubation, the concentration of copper in the biomass was 594% of the background concentration. After similar incubation, zinc concentration was 133% of the background concentration. The results can be useful in the analysis of biological monitoring and water purification.

**Keywords:** lead, water pollution, heavy metals, copper, zinc, aquatic higher plants, macrophytes, metal accumulation.

Материал поступил в редакцию 17.04.2018 г.

 ХИМИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

УДК: 66.012:330.34:613.6.01

**О МОДЕЛИ ХИМИЧЕСКОГО  
ЛИЗИНГА НА КОНКРЕТНЫХ  
ПРИМЕРАХ***Е. В. Тарасова*

ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, 121087, Москва, Российская Федерация

**В** статье приведен обзор литературы по программе химического лизинга, реализуемой ЮНИДО, Департаментом ООН по промышленному развитию. На конкретных примерах проанализированы преимущества и перспективы данной бизнес-модели по сравнению с классическим вариантом. Показано, что данная модель реализуется в рамках концепции устойчивого развития.

*Ключевые слова:* химический лизинг, устойчивое развитие, ЮНИДО.

В 2004 г. Министерством окружающей среды Австрии и ЮНИДО, Департаментом ООН по промышленному развитию, была инициирована программа химического лизинга, поддерживаемая напрямую правительствами Австрии (с 2004 г.), Германии (с 2008 г.) и Швейцарии (с 2012 г.) [1-4]. Пилотные проекты с использованием данной бизнес-модели были успешно внедрены в Египте, России, Колумбии, Марокко, Сербии, Шри-Ланка, Германии, Бразилии такими компаниями как Coca-Cola, Henkel, Akzo-Nobel, Schülke, Safechem и другими [2,5,6].

«Химический лизинг» представляет собой сервис-ориентированную бизнес-модель, в которой покупателю предлагается не химическая продукция (реагент, растворитель, пестицид и т.д.) или услуга на основе ее использования, а результат от использования данной продукции либо услуги, т.е. покупатель платит не за химическое соединение, а за его свойство. Рассмотрим это на примере дюссельдорфской химической компании Safechem (дочернее предприятие The Dow Chemical Company), поставляющей химические растворители фирмам-производителям автомобилей, самолетов и медицинской техники. Фирмы-производители платят Safechem ежемесячно взнос за количество обработанных металлических поверхностей (руб/м<sup>2</sup>), а не за количество закупленных растворителей (руб/кг или руб/л). Safechem в свою очередь может предложить наиболее эффективное и рациональное решение для очистки и обработки конкретного вида поверхности, обеспечивает обучение сотрудников

фирм-производителей по наиболее эффективному и безопасному использованию растворителей и занимается вопросами утилизации отработанных растворителей. Таким образом Safechem заинтересована в том, чтобы обработать как можно больше поверхностей при минимальном использовании химической продукции. По оценкам данной компании экономический потенциал при обработке металлических поверхностей достигает 40 – 60%. При этом химический лизинг выгодно отличается от аутсорсинга тем, что процесс обработки поверхностей выполняется сотрудниками фирмы-производителя, т.е. данная модель ведения бизнеса не влечет за собой сокращения рабочих мест. В 2012 г Safechem была удостоена золотой и бронзовой медали Всемирной премии по «Химическому лизингу» за успешную реализацию программы COMPLEASE™ в Великобритании, Германии и Сербии [7-9].

В таблицах 1 и 2 представлены сравнительная характеристика и преимущества модели химического лизинга на примере очистки металлических поверхностей, данные взяты из работы. Потребление электроэнергии в модели химического лизинга снижается почти вдвое. Было показано, что одна установка по очистке металлических поверхностей потребляет в среднем от 100 до 200 МВт·ч/год, снижение расхода химического реагента на 1 т приводит к сокращению потребления электроэнергии от 6 до 30 МВт·ч/год. Ключевым моментом смены бизнес-модели становится тот факт, что фирма-потребитель больше не закупает химический реагент (в данном случае раство-

ритель), а платит фирме-поставщику за «пользу», которую принесет данный реагент (см. 4,5,6 строки табл. 1) [5].

Химический лизинг имеет преимущества как для производителя, так и для потребителя. Снижение количества химических веществ, используемых в технологическом процессе, приводит к повышению прибыли всех партнеров, снижению объемов отходов, кроме того появляется возможность использования вторичного сырья. В Таблице 3 на конкретном примере проиллюстрировано, как происходит повышение прибыли и производителя и потребителя химической продукции при использовании модели химического лизинга [10].

В таблице 4 на примере Германии проиллюстрирован экономический и экологический потенциал модели химического лизинга согласно данным ViPRO. Было проанализировано при-

менение таких продуктов, как растворители, краски, лаки, клеи, дезинфицирующие и чистящие средства в классическом варианте и в модели химического лизинга, при этом оценивался весь жизненный цикл продукта, начиная от его синтеза (расход исходных соединений, потребление электроэнергии, затраты) и заканчивая утилизацией отработанного продукта, отходов. Сравнивалось количество используемого продукта, потребление электроэнергии (прямое и косвенное), количество отходов, сокращение выбросов вредных веществ в атмосферу, затраты. В случае таких реагентов, как растворители и дезинфицирующие и чистящие средства, сокращение выбросов в атмосферу достигает 90 % [5].

В техническом докладе Европейской комиссии [11] показано, что модель химического лизинга позволяет в некоторых случаях снизить

Таблица 1.

### Сравнительная характеристика модели химического лизинга на примере очистки металлических поверхностей [5].

Источник расходов	Единицы измерения	Расход до хл*	Расход при хл**	Экономия
Потребление электроэнергии (установка)	кВт·ч/ год	310483	155000	155483
Потребление электроэнергии (система охлаждения)	кВт·ч/ год	56850	43700	13150
Запчасти, затраты на обслуживание установки	Евро/ год	12500	4200	8300
Замена растворителя	Кг / год	1554	0	1554
Потребление растворителей на установке	Кг/год	177	0	177
Потребление растворителей за счет отработанного масла	Кг/год	906	0	906
Потребление растворителей за счет активированного угля	Кг/год	319	45	274
Отход (отработанное масло)	Кг/год	9958	9958	0
Отход (активированный уголь)	Кг/год	700	90	610
Стабилизатор I	л/год	26	6	20
Стабилизатор II	л/год	4	2	2
Активированный уголь	Кг/год	700	90	610
Фильтры	штук/год	1400	1400	0

\*Расход без использования химического лизинга, \*\*расход при использовании модели химического лизинга. Предприятие работает 3520 часов / год.

Таблица 2.

**Преимущества модели химического лизинга на примере очистки металлических поверхностей [5].**

<b>Технический аспект</b>	Достижение стабильного уровня качества процесса Разработан более эффективный процесс очистки и система мониторинга
<b>Финансовый аспект</b>	Снижение потребления электроэнергии до 50% Сокращение потребления воды до 88% Сокращение количества используемых реагентов до 75% Сокращение потребления растворителей на 8 – 75% (перхлорэтилена на 83%, 25 т/год) Сокращение использования запчастей до 66%
<b>Безопасность труда</b>	Разработана система по управлению опасными отходами Замена реагентов на более безопасные
<b>Окружающая среда</b>	Сокращение отходов на 60 – 94% Сокращение отходов растворителей > 25 т / год Сокращение выбросов летучих органических соединений на 60% (100 ppm → 40 ppm)

Таблица 3.

**Иллюстрация повышения прибыли производителя и потребителя химической продукции при использовании модели химического лизинга [10].**

<b>Потребитель должен очистить 2 миллиона трубок</b>	
<b>Производитель</b>	<b>Потребитель</b>
Классическая бизнес-модель	
Продажа 100 т растворителя + 100000 евро выручка	Расходы на покупку 100 т растворителя - 100000 евро
Производство 100 т растворителя - 80000 евро переменные затраты - 10000 евро постоянные затраты	
Прибыль 10000 евро	
Модель химического лизинга	
Оптимизация технологического процесса приводит к снижению количества растворителя до 60 т	Расходы на лизинг 60 т растворителя - 80000 евро
Лизинговый платеж 0,04 евро / шт	
Лизинг 60 т растворителя + 80000 евро выручка	
Производство 60 т растворителя - 48000 евро переменные затраты - 10000 евро постоянные затраты	
Прибыль 22000 евро	
Выигрыш	
+ 12000 евро	+ 20000 евро

использование растворителей при обработке металлических поверхностей на 99,5%. Так, в классическом варианте очистки металлической поверхности для удаления 100 кг масла требуется 754 кг растворителей, при этом выбросы в атмосферу и жидкие отходы составляют 520 и 233 кг, соответственно. Сочетание модели химического процесса и оборудования приводит к сокращению количества используемого растворителя до 4 кг, при этом выбросы в атмосферу и жидкие отходы сокращаются до 1 и 3 кг, соответственно [11]. Химический лизинг предполагает прежде всего передачу наилучших технологий, ноу-хау фирмы-производителя химической продукции фирме-потребителю, что в свою очередь достигается в результате тесного сотрудничества продавца и покупателя, способствует развитию длительных отношений. В идеале продавец должен знать все особенности технологического/производственного процесса покупателя, что далеко не всегда возможно. Иногда требуется даже модернизация производственного процесса. Опыт показал, что химический лизинг лучше всего применять в неосновных производственных процессах, таких как окраска, дезинфекция, обезжиривание, очистка.

В табл. 5 представлены некоторые области применения модели химического лизинга, типы химических соединений, примеры конкретных проектов с указанием страны реализации проекта [3, 5-7, 12-16].

#### *Очистка воды.*

Во многих странах для обеззараживания питьевой воды применяется высокотоксичный жидкий хлор (класс опасности 2). В 2006 г ГУП «Водоканал Санкт-Петербург» в сотрудничестве с Северо-Западным международным центром чистых производств ЮНИДО и компанией ЗАО «Акватехсервис» приступили к реализа-

ции программы по замене жидкого хлора на гипохлорит натрия, который также эффективен для обеззараживания воды, но гораздо менее опасен. В 2006 и 2008 г на Южной и Северной водоочистных станциях были введены в эксплуатацию две установки по производству раствора гипохлорита натрия низкой концентрации из 3%-ного раствора хлорида натрия. ЗАО «Акватехсервис» не только производит ежедневно 640 м<sup>3</sup> раствора гипохлорита натрия, но и занимается оптимизацией процесса производства и использования дезинфицирующего средства. ГУП «Водоканал Санкт-Петербург» производит оплату за каждые 1.000 м<sup>3</sup> очищенной воды. Применение модели химического лизинга позволило сократить расходы на обеззараживание воды почти на 33%, отказаться от использования высокотоксичного жидкого хлора, тем самым снизив нагрузку на окружающую среду и сделать процесс более щадящим для сотрудников. В 2009 г данный проект был представлен Центром на конкурс Всемирной премии по «Химическому лизингу» [13, 14].

#### *Порошковые материалы для нанесения покрытий.*

Данный проект реализуется в Египте при участии компаний Akzo-Nobel и ABB Arab. Поставщик не только разработал новый эффективный порошковый материал для нанесения электростатических покрытий, но и следит за всем циклом вещества и утилизацией отходов производства. Отходы повторно используются в качестве сырья, потери порошка снизились с 13 до 4%, экономия составила 60000 долларов в год [5].

#### *Полиграфия.*

Производство печатной продукции требует использования различного рода красок (чернил), содержащих летучие органические соединения в своем составе, которые загрязняют окружающую среду и негативным образом вли-

Таблица 4

### **Экономический и экологический потенциал модели химического лизинга на примере Германии [5].**

Химический продукт	экономия, млн. евро	количество, кг / год	сокращение отходов	сокращение выбросов в атмосферу
Растворители	20 - 40	10 - 20	10%	90%
Краски и лаки	6 - 12	2 - 4	90%	10%
Клеи	3 - 6	1 - 2	90%	10%
Дезинфицирующие и чистящие средства	15 - 30	10 - 20	10%	90%

Таблица 5

**Области применения модели химического лизинга [3, 5-7, 12-16].**

Область	Химическое соединение	Примеры
Производство электронного оборудования	Порошковые покрытия	1.Akzo Nobel Powder Coating SAE -Chemetall Italy - Delta Electrical Appliances, Египет 2. Akzo Nobel – ABB, Египет
Металлургия, автомобилестроение	Растворители, клеи, краски, абразивы, кислоты, смазки, лаки	1.Safechem – FKL / Henton Engineering / Automobiltechnik Blau, Германия, Великобритания 2.CSC Jäklechemie / DHD, Германия 3.Dr. Bawadi Chemical Work / General Motors, Германия 4.QAISA / Extralum, Германия 5.Polikem / Renault, Колумбия 6.3M, Германия
Производство напитков	Смазки для упаковочных конвейеров	1.Crown Beverages Limited / Diversey, Уганда 2.Ecolab / Coca-Cola HBC Serbia, Сербия 3.Ecolab / Unilever, Коста-Рика
Обработка питьевой воды, очистка сточных вод	Обеззараживающие средства	1.ГУП «Водоканал Санкт-Петербург», Россия; 2.Henkel Era, Россия 3.Hidroteknik / Corona-Colceramica
Пищевая промышленность	Растворители, дезинфицирующие средства	Ecolab, Diversey, Tensid-Chemie, Stockmaier, Германия Tensid-Chemie – Paulaner, Германия
Нефтехимическая промышленность	Катализаторы, средства, используемые в очистке воды	Ecopetrol SA, Колумбия
Полиграфия	Чернила, растворители	Wijeya Newspapers Ltd., Шри-Ланка
Сельское хозяйство	Пестициды, удобрения	Применения пестицидов и удобрений на картофельных полях и чайных плантациях Шри-Ланка; кукурузных и пшеничных полях Сербии.
Текстильная промышленность	Краска, химикаты для обработки	A&E/Brandix – Huntsman, Шри-Ланка
Гостиничное дело	Чистящие средства	Ecolab / Hotel Windsor Atlantica, Бразилия
Больницы	Дезинфицирующие средства	Schülke, Klinikum Worms, Германия
Строительство	Клеи, порошковые краски	Компания «ОЛМА», Россия

яют на здоровье работников компании. Кроме того, этот процесс характеризуется высоким потреблением энергии и образованием большого количества отходов. Модель химического лизинга была внедрена на предприятии Wijeya Newspaper Ltd. совместно с производителем чернил General Ink Ltd. при поддержке нацио-

нального центра чистых технологий Шри-Ланка. Целью проекта было улучшить качество печатной продукции, сократив при этом потребление краски и образование отходов. В исходном варианте в месяц расходовалось около 14000 кг краски, при этом около 15 % терялось, попадая в отходы. В модели химического лизин-

га сократилось потребление краски на 7% (около 15000 кг) в год, экономия составила 50000 долларов США. При этом удалось существенно сократить количество отходов, снизить нагрузку на окружающую среду, повысить качество рабочих мест [15].

#### *Дезинфицирующие средства в больницах.*

В 2008 г химико-фармацевтическая компания Schülke начала работу над проектом “Снижение нежелательных эффектов при применении дезинфицирующих средств в больницах посредством химического лизинга”. Стратегической задачей являлось изучение возможностей и ограничений данной бизнес-модели применительно к работе больниц. Партнер, консалтинговая фирма OPAL, разработала оперативные цели проекта, среди которых стоит отметить: снижение количества используемых дезинфицирующих средств и соответственно расходов без изменения гигиенического статуса, снижение количества используемых антибиотиков в результате снижения случаев внутрибольничных инфекций, систематическое обучение персонала по вопросам гигиены. Исследования проводились на базе клиники г Вормс (Германия) при финансовой поддержке Немецкого федерального фонда окружающей среды (DBU). Основным результатом данного проекта стало повышение гигиенического статуса (снижение случаев внутрибольничных инфекций) при перераспределении количества используемых дезинфицирующих средств. Количество средств для дезинфекции рук и инструментов было предложено увеличить на 25 %, в то время как использование спиртосодержащих средств для обработки поверхностей (стены, пол и т.д.) сократили вдвое. На первый взгляд данные меры не привели к существенному сокращению расходов, но если принять во внимание средства, сэкономленные на лечение больничных инфекций, то баланс будет положительным [12].

#### *Нефтехимическая промышленность.*

Данный проект реализуется в Колумбии, партнерами выступают Nalco SA и Escopetrol SA. Внедрение модели химического лизинга позволило сократить количество используемых химических реагентов на 120 тонн в год, снизить расходы почти на 20%, добиться очистки сточных вод от нефтепродуктов и взвешенных частиц на 99%, создать новые рабочие места, улучшить условия труда, кроме того способствовало развитию долгосрочных отношений. Nalco сэкономила 165000 (2008 г) и 250000 (2009 г) долларов США. Выигрыш для Escopetrol составил 2500000 (2008 – 2009 г) долларов США [6].

#### *Гостиничный бизнес.*

Эколаб – мировой лидер в сфере водных, санитарно-профилактических и энергетических технологий и услуг – совместно с отелем Windsor Atlantica реализует в Рио-де-Жанейро проект химического лизинга в сфере гостиничного бизнеса. Эколаб контролирует расход и хранение химикатов, используемых для уборки помещений, в прачечной и на кухне, проводит обучение сотрудников отеля безопасному обращению с химикатами, работает над оптимизацией процесса транспортировки, сокращения потребления воды. Отель платит ежемесячный взнос, рассчитанный по количеству занятых номеров [5].

Приведенные примеры показывают реализацию программы химического лизинга в рамках концепции устойчивого развития, которая предполагает сокращение негативного воздействия на окружающую среду и здоровье человека, эффективное и берегающее использование ресурсов; улучшение качества хранения и использования химических соединений с целью минимизации рисков. В данной модели не допускается замена одного химического продукта на другой, более опасный, а одно из центральных мест отводится передаче лучших технологий, ноу-хау от одной фирме к другой и мониторингу нововведений [17-19].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. О. Ашпина. Химический лизинг и конец эпохи потребления. The Chemical Journal, 2010, июнь – июль, с. 38 – 39.
2. Economic Features of Chemical Leasing. OECD Series on Risk Management No. 37, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD, 2017.
3. М. Елисеев. Проект ЮНИДО: Внедрение бизнес-модели ЮНИДО “Химический лизинг” в России. www.unido.ru.
4. Е.А. Куриленко, Е.В. Збитнева, Н.М. Муратова, Д.О. Скобелев. Химический лизинг. Новая модель ведения бизнеса. Компетентность, 2016, 1, 132, 20 -24.
5. R.Joas, V. Abraham. Ressourceneffizientes Wirtschaften in der Praxis durch das alternative Geschäftsmodell Chemikalienleasing. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit. BiPRO GmbH, München, 2014.
6. Chemical Leasing. Sustainable Chemical Service Solutions. www.chemicalleasing.com
7. S. Saecker, L.Willms. Chemical Leasing of solvents – a sustainable approach for metal cleaning. Knowledge Collaboration & Learning for Sustainable Innovation. ERSCP-EMSU conference, Delft, The Netherlands, October 25 – 29, 2010.
8. S.Chassot. Sauberkeit im “Flatrate-Abo”. Neue Zürcher Zeitung. 10.05.2016.
9. Safechem recognized with Global Chemical Leasing Award in two categories. http://safechem.md-consulting.de.
10. R. Joas. Kurzvorstellung des Geschäftsmodells Chemikalienleasing, 2014, www.umweltbundesamt.de.
11. J. Kortman, D. Theodorij, H. van Ewijk et. al. Chemical Product Services in the European Union, Luxembourg: European Commission Technical Report Series, 2006, 90 p.
12. Chemikalienleasing – effiziente und nachhaltige Krankenhaushygiene. Ein Forschungsprojekt im Rahmen des Förderschwerpunkts “Nachhaltige Chemie” der Deutschen Bundesstiftung Umwelt. Schülke & Mayr GmbH, 2012.
13. ГУП “Водоканал Санкт-Петербурга”, годовой отчет 2012.
14. Невская вода: обходной путь в Финский залив или о водоснабжении и канализации Санкт-Петербурга. Вестник “ЮНИДО в России”. www.unido.ru.
15. Applying sustainability criteria for chemical leasing business gases at the global level. Final Report / TGL0-09012. www.unido.com
16. Chemical Leasing within industrial and service sector cleaning operations. UNIDO RECP Study, Final Report, 2015, www.unido.com.
17. A. Jalba. Emerging Cambre Associates. Trends for sustainability of chemicals. 10th Practical Conference: Implementation of Global Chemical Safety Regulations in Russian and CIS Corporations. Madrid, 11-13 April 2018.
18. Der Lieferant ist verantwortlich für korrekten Gebrauch der Chemikalien. http://www.ingenieur.de
19. C. Blum. Chemikalienleasing als Beitrag zu einer Nachhaltigen Chemie. BMUB-UBA Workshop Chemikalienleasing. Fachgebiet IV 1.1 / Internationales Chemikalienmanagement, 2014, www.umweltbundesamt.de.

## REFERENCES:

1. O. Ashpina. Chemical leasing and the end of the era of consumption. The Chemical Journal, 2010, June – July, p.38-39 (in Russian).
2. Economic Features of Chemical Leasing. OECD Series on Risk Management No. 37, Environment, Health and Safety, Environment Directorate, OECD, 2017.
3. M. Eliseev. UNIDO project: implementation of the UNIDO business model «Chemical leasing» in Russia (in Russian). www.unido.ru.
4. E. A. Kurilenko, E. V. Sbitneva, N. M. Muratova, D. O. Skobelev. Chemical leasing. New business model. Competence, 2016, 1, 132, 20-24 (in Russian).
5. R. Joas, V. Abraham. Resource-efficient economies in practice by the alternative business model of chemical leasing. Environmental research plan of the Federal Ministry for the Environment, nature conservation, building and nuclear safety. BIPRO, Munich, 2014 (in German).
6. Chemical Leasing. Sustainable Chemical Service Solutions. www.chemicalleasing.com.
7. S. Saecker, L. Willms. Chemical Leasing of solvents – a sustainable approach for metal cleaning. Knowledge Collaboration & Learning for Sustainable Innovation. ERSCP-EMSU conference, Delft, The Netherlands, October 25 – 29, 2010.
8. S. Chassot. Cleanliness in the «flat rate charging». Neue Zürcher Zeitung. 10.05.2016.
9. Safechem recognized with Global Chemical Leasing Award in two categories. <http://safechem.md-consulting.de>.
10. R. Joas. Short presentation of the business model, chemical leasing, 2014 (in German), www.umweltbundesamt.de.
11. J. Kortman, D. Theodori, H. van Ewijk et. al. Chemical Product Services in the European Union, Luxembourg: European Commission Technical Report Series, 2006, 90 p.
12. Chemical leasing efficient and sustainable hospital hygiene. A research project in the framework of the funding priority «Sustainable chemistry» of the German Federal Foundation for the environment. Schülke & Mayr GmbH, 2012 (in German).
13. Vodokanal of St. Petersburg, annual report 2012 (in Russian).
14. Neva water: a workaround to the Gulf of Finland or the water supply and sewerage of St. Petersburg. Bulletin «UNIDO in Russia» (in Russian). www.unido.ru.
15. Applying sustainability criteria for chemical leasing business gases at the global level. Final Report / TGL0-09012. www.unido.com.
16. Chemical Leasing within industrial and service sector cleaning operations. UNIDO RECP Study, Final Report, 2015, www.unido.com.
17. A. Jalba. Emerging Cambre Associates. Trends for sustainability of chemicals. 10th Practical Conference: Implementation of Global Chemical Safety Regulations in Russian and CIS Corporations. Madrid, 11-13 April 2018.
18. The supplier is responsible for correct use of the chemicals (in German). <http://www.ingenieur.de>.
19. C. Blum. Chemical leasing as a contribution to sustainable chemistry. BMUB-UBA Workshop on chemical leasing, specialty IV 1.1 International chemicals management, 2014 (in German), www.umweltbundesamt.de.

*E. V. Tarasova*

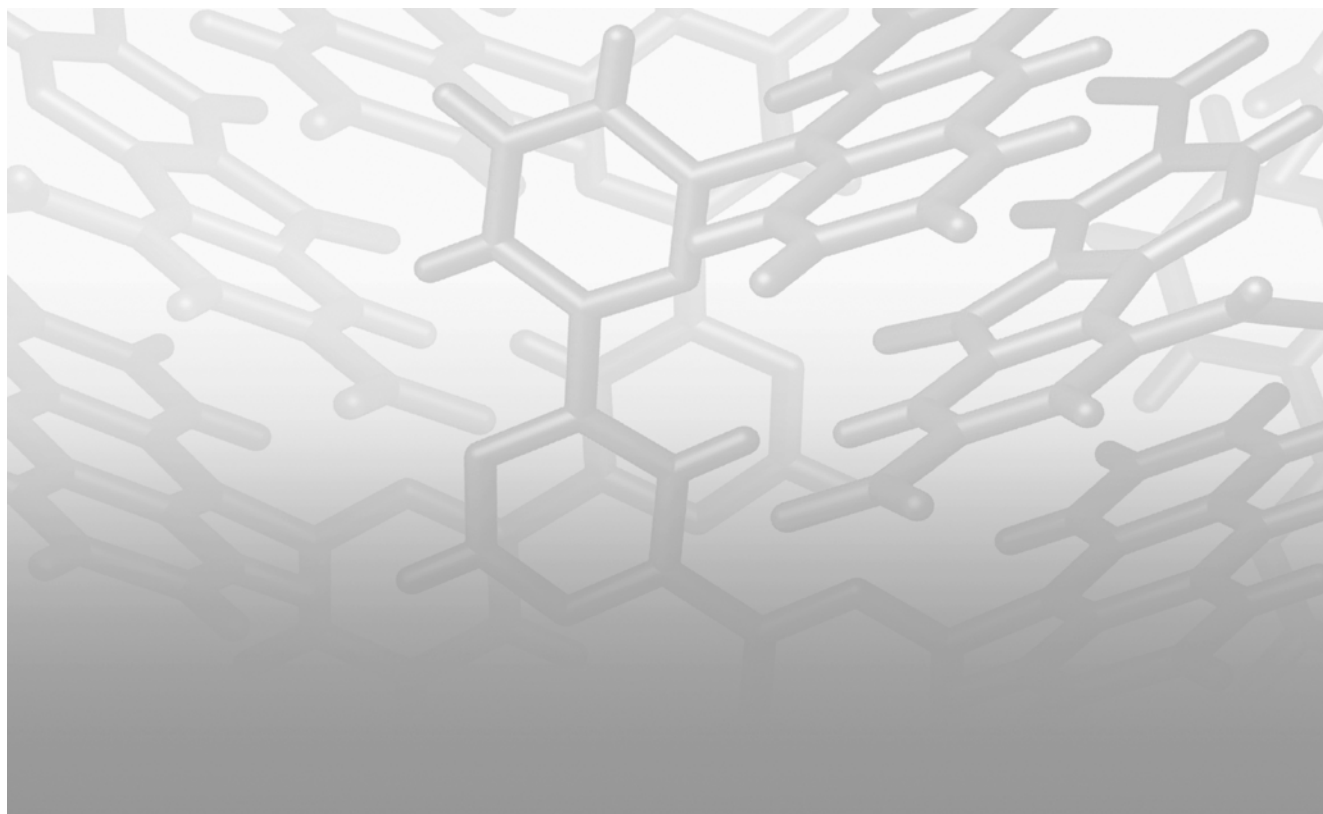
### ABOUT THE CHEMICAL LEASING ON SPECIFIC EXAMPLES

Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

The article provides a review of the literature on the chemical leasing program implemented by UNIDO, the UN Department for industrial development. The advantages and perspectives of this business model in comparison with the classic version are analyzed on specific examples. It is shown that this model is implemented in the framework of the concept of sustainable development.

**Keywords:** *chemical leasing, sustainable development, UNIDO.*

Материал поступил в редакцию 5.06.2018 г.





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

УДК 615.917 : 546-32

# ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА И ПОДХОДЫ К КОНТРОЛЮ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И СРЕДЕ ОБИТАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ГАЛОГЕНИРОВАННЫХ СИЛАНОВ

*Х.Х. Хамидулина<sup>1,2</sup>, А.С. Проскурина<sup>1</sup>, Е.С. Петрова<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора, 117105, г. Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», 123993, г. Москва, Российская Федерация;

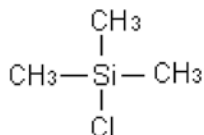
<sup>3</sup>Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, 119991, г. Москва, Российская Федерация;

В статье представлены подходы к оценке токсичности, к оценке токсичности, опасности и гигиеническому нормированию и опасности малостабильных веществ – хлорсиланов: триметилхлорсилана, трихлорсилана, метилтрихлорсилана. Их токсичность определяется основным продуктом трансформации – гидрохлоридом. Наличие специфических и отдаленных эффектов связано токсическими свойствами продуктов трансформации. Контроль данных веществ в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания человека рекомендуется осуществлять по продукту трансформации гидрохлориду.

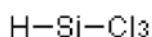
**Ключевые слова:** трансформация, токсичность, вещество, гидрохлорид.

**Введение.** На рынке государств активно обрабатываются галогенпроизводные силанов, такие как:

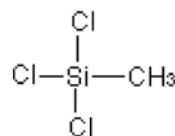
Триметилхлорсилан  $C_3H_7ClSi$  CAS: 75-77-4, м.м. 108,64,



Трихлорсилан  $Cl_3HSi$  CAS: 10025-78-2, м.м. 135,45,



Метилтрихлорсилан  $CH_3Cl_3Si$  CAS: 75-79-6, м.м. 149,48



и ряд других.

Широкая область их применения включает в себя органический синтез, производство кремнийорганических смол, полимеров, лаков, компаундов. Вместе с тем, оценка токсичности и опасности данной группы соединений и их контроль в среде обитания человека вызывают вопросы у контрольно-надзорных органов. Поэтому целью наших исследова-

**Хамидулина Халидя Хизбулаевна (Khamidulina Khalidia Khizbulaevna)**, доктор медицинских наук; директор ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора; профессор, заведующий кафедрой гигиены ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 117105, г.Москва, [director@rosreg.info](mailto:director@rosreg.info)

**Проскурина Ангелина Сергеевна (Proskurina Angelina Sergeevna)**, врач по санитарно-гигиеническим лабораторным исследованиям ФБУЗ Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора; 117105, г.Москва, [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)

**Петрова Екатерина Сергеевна (Petrova Ekaterina Sergeevna)**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры экологии человека и гигиены окружающей среды Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, 119991, г. Москва.

ний была разработка подходов к токсиколого-гигиенической оценке таких малостабильных соединений как хлорсиланы.

**Материалы и методы исследования.** Были выбраны наиболее используемые в экономике соединения галогенированных силанов. С использованием открытых отечественных и зарубежных источников информации, в том числе Федерального регистра потенциально опасных химических и биологических веществ, авторами проведен сбор и анализ данных об их физико-химических, токсических свойствах. Следует отметить, что паспорта безопасности на данный вид продукции и многие информационные ресурсы содержат чрезвычайно ограниченные сведения об их опасности и регулировании.

**Результаты и обсуждение.** Хлорированные силосаны представляют собой жидкости, обладающие резким запахом. Они растворимы в жирах, бензоле, эфирах, ароматических и галогенпроизводных углеводородах. Легко гидролизуются, взаимодействуют с аммиаком, аминами, спиртами, ангидридами кислот.

Особенностью триметилхлорсилана, трихлорсилана, метилтрихлорсилана является тот факт, что эти вещества малостабильны (период полураспада составляет 1-24 ч) и при контакте с влагой воздуха и водой разлагаются, образуя гидрохлорид и производные силанов, которые и определяют их токсичность [1,6,7].

Результаты оценки параметров острой токсичности представлены в таблице.

Как видно из таблицы, в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 по параметрам острой токсичности при однократном внутрижелудочном и накожном поступлении в организм вещества могут быть отнесены к умеренно опасным (3 класс опасности), при ингаляционном поступлении триметилхлорсилан и трихлорсилан могут быть отнесены к умеренно опасным веществам (3 класс опасности), метилтрихлорсилан – к высокоопасным веществам (2 класс опасности) [2,5].

Клиническая картина острого отравления

для данных веществ аналогична и обусловлена действием продукта трансформации гидрохлоридом.

При вдыхании отмечались головная боль, кашель, першение в горле, насморк, нарушение ритма и затруднение дыхания, нарушение координации движений.

При попадании через рот выявлены ожоги губ слизистой ротовой полости, боли по ходу пищевода, загрудинные боли, тошнота, боли в области живота, рвота, диарея.

Хлорсилосаны за счет образования продукта трансформации гидрохлорида при попадании на кожу и в глаза вызывают жжение, гиперемии, боль; в тяжелых случаях ожоги кожи и слизистых оболочек глаза.

Наиболее поражаемыми органами и системами действия данной группы веществ являются центральная нервная и дыхательная системы, желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кожа, глаза. [9]

Нестабильность веществ не позволяет провести исследования по оценке специфических и отдаленных эффектов, поэтому они определяются свойствами продуктов трансформации – гидрохлоридом, полисилосанами, силанолом. [6-8]

Продукт трансформации гидрохлорид обладает репротоксическим действием, оказывает воздействие на развивающееся потомство в эксперименте на животных. Ингаляционное воздействие 450 мг/м<sup>3</sup> на крыс-самок в течение 1 ч 12 дней до спаривания и на 9 день беременности – вызвало увеличение постимплантационной гибели эмбрионов; оказывало тератогенное действие. У потомства в возрасте 2-3 мес. выявлены нарушения функции дыхательной системы (уменьшение сатурации кислородом и прижизненной окраски легких), печени и почек (увеличение содержания хлоридов и белка в моче).

По материалам Международного агентства по изучению рака (МАИР) гидрохлорид мутагенен в некоторых тестах: репарация ДНК в дозе 0,025 мг/ячейка; цитогенетический анализ: 30 ммоль/л, легкие хомяка; цитогенетический анализ: 8 ммоль/л, яичник хомяка; у

Таблица

**Параметры острой токсичности хлорсиланов при различных путях поступления в организм**

Показатели токсикометрии	Триметилхлорсилан	Трихлорсилан	Метилтрихлорсилан
DL <sub>50</sub> , в/ж, крысы, мг/кг	1500-4868	1300	800-2074
DL <sub>50</sub> , н/к, кролики, мг/кг	1530-2047	-	1067-1805
CL <sub>50</sub> , инг., 4 ч, крысы, мг/м <sup>3</sup>	6770	5625	2798-5522

*E. coli* вызывает потерю и нерасхождение половых хромосом.

Данные по канцерогенному действию для продукта трансформации гидрохлорида для животных и человека признаны неадекватными.

В одном исследовании у рабочих сталелитейного завода выявлен повышенный риск заболевания раком легких и гортани. Другие исследования не показали связи между возникновением опухолей легких, головного мозга и почек с воздействием соляной кислоты. Исследование на людях выявило карциному овсяновидных клеток, однако, гистологические исследования не обнаружили опухолей легких.

В эксперименте на крысах при подкожном введении дозы 0,25 мл по 6 раз в неделю в течение 5-16 мес. - обнаружены саркомы в области инъекции у части животных. Доза 14,9 мг/м<sup>3</sup> при ингаляционном поступлении крысам 5 дней в неделю по 6 ч в течение всей жизни не вызывала гибели животных, а также предраковых и раковых заболеваний носа, однако, отмечалась гиперплазия глотки и трахеи. По классификации МАИР гидрохлорид отнесен в группу 3 (невозможно классифицировать как канцерогенные для человека). [3,6].

Помимо гидрохлорида при трансформации триметилхлорсилана образуется триметилсиланол. Это вещество при исследовании воздействия на функцию воспроизводства и развивающееся потомство на крысах-самцах и крысах-самках при ингаляционном поступлении в концентрациях 60, 300, 600 ppm по 6 ч в день 7 дней в неделю, за 14 дней до спаривания и до 20-го дня беременности не оказывало негативного влияния на репродуктивную систему, не вызывало аномалий развития у потомства экспериментальных животных. NOAEL по материнской и развивающей токсичности составил 600 ppm.

Сведения о мутагенном действии триметилсиланола противоречивы. В экспериментах «in vitro» при изучении генных мутаций и хро-

мосомных aberrаций наблюдалось статистически значимое увеличение частоты сестринских хроматидных обменов в отсутствие системы метаболической активации, однако, в присутствии системы метаболической активации данного эффекта не наблюдалось.

Данные по канцерогенному действию триметилсиланола в доступных отечественных и зарубежных источниках информации отсутствуют. [4]

Полисилоксаны, также являющиеся продуктами трансформации галогенированных силанов, характеризуются отсутствием влияния на функцию воспроизводства и развивающееся потомство. Масляные вытяжки полисилоксанов при внутрижелудочном поступлении в организм крыс в течение 21 дня и вплоть до 2,5 месяцев не оказывали эмбриотоксического действия, не вызывали изменений со стороны количества, времени подвижности, осмотической резистентности сперматозоидов; не оказывали тератогенного действия [8].

**Заключение.** Принимая во внимание поведение веществ в окружающей среде, рекомендуется осуществлять контроль в воздухе рабочей зоны и объектах среды обитания человека по продукту трансформации – гидрохлориду.

ПДК атм.в. гидрохлорида м.р. 0,2 мг/м<sup>3</sup>, с.с. 0,1 мг/м<sup>3</sup>, рефл.-рез., 2 класс опасности.

ПДК раб.з. /хлорсодержащие кремнийорганические соединения (алкильные) контроль по гидрохлориду/ м.р. 1 мг/м<sup>3</sup>, пары, 2 класс опасности, + - требуется специальная защита кожи и глаз [11]

В связи с быстрым разложением вещества в воде следует осуществлять контроль водородного показателя (рН) /не должен выходить за пределы 6,5-8,5/ и содержанием хлоридов – ПДК вода 350 мг/л, орг.привк., 4 класс опасности.

ПДК воды /по кремнию/ 10 мг/л, с.-т., 2 класс опасности [12].

Для триметилхлорсилана утвержден ОБУВ в атм.в. /по гидрохлориду/ 0,1 мг/м<sup>3</sup> [10].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH
2. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2018.
3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC, Lyon, IARC, 1992.-V.54.-P.189-211.
4. OECD SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE. Trimethylsilanol. CoCAM 6, 30 - 03 October, 2014.-4p.
5. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные

вещества. Классификация и общие требования безопасности.

6. Вредные вещества в промышленности. Неорганические и элементоорганические соединения. Спр. п/р Н.В.Лазарева и И.Д.Гадаскиной.-Л., Химия, 1977.-Т.III.- С.41-43; С.301-307.
7. Вредные вещества в окружающей среде. Элементоорганические соединения веществ I-IV групп Периодической системы: Справ.-энц. изд./ Под ред. В.А.Филова и др.-СПб.: НПО «Профессионал», 2009.-С.141
8. Вредные вещества в пластмассах. Шефтель В.О. Спр.-М., Химия.-1991.-С.112

9. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления.-М., Медицина, 1983.-С.157, 181, 400.

10. ГН 2.1.6.2309-07. Атмосферный воздух и воздух закрытых помещений, санитарная охрана воздуха. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 19.12.2007 № 92) (ред. от 21.10.2016).
11. ГН 2.2.5.3532-18. Химические факторы производственной среды.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 13.02.2018 N 25).

12. ГН 2.1.5.1315-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования. Гигиенические нормативы (утв. Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.04.2003 № 78) (ред. от 13.07.2017).

## REFERENCES:

1. ECHA. European Chemicals Agency's Dissemination portal with information on chemical substances registered under REACH
2. CCOHS RTECS. Canadian Centre Occupational Health and Safety, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, 2018.
3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans.-France, IARC, Lyon, IARC, 1992.-V.54.-P.189-211.
4. OECD SIDS INITIAL ASSESSMENT PROFILE. Trimethylsilanol. CoCAM 6, 30 - 03 October, 2014.-4 p.
5. GOST 12.1.007-76. Occupational safety standart system. Noious substances. Classification and general safety requirements (in Russian).
6. Harmful substances in industry. Inorganic and organo-element compounds. Reference book. N.V.Lazarev, I.D.Gadaskina (eds.), L., Khimia, 1977, V.3, p.41-41, p.301-307.
7. Toxic substances. Organoelement compounds of Mendeleev's Periodic Table I-IV groups. Filov V.A. St. Petersburg, ed. «Professional», 2009. P.141 (in Russian).
8. Harmful substances in plastics. Sheftel V.O. Moscow, Khimiya, 1991, P.112 (in Russian).
9. Ludewig R., Lohs KH., Acute poisonings.-M., Meditsina, 1983.-pp. 157, 181, 400 (in Russian)
10. Hygiene norms ГН 2.1.6.2309-07 Tentative Safe Exposure Levels (TSEL) of pollutants in the atmospheric air of residential areas. (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian Federatoin on 19.12.2007, No. 92) (version of 21.10.2016) (in Russian).
11. Hygiene norms ГН 2.2.5.3532-18. Maximum Allowable Concentrations (MAC) of harmful substances in workplace air (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation on 13.02.2018, No.25 (version of 29.06.2017) (in Russian).
12. Hygiene norms ГН 2.1.5.1315-03 Maximum Allowable Concentrations (MAC) of chemical substances in water of water bodies used for drinking, domestic and recreation purposes (approved by the Act of Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation on 30.04.2003, No. 78) (version of 13.07.2017) (in Russian).

*Kh.Kh. Khamidulina<sup>1,2</sup>, A.S. Proskurina<sup>1</sup>, E.S. Petrova<sup>3</sup>*

### TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF HALOGENATED SILANES AND APPROACHES TO THEIR CONTROL IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND HUMAN ENVIRONMENT

<sup>1</sup>Russian Register of Potentially Hazardous Chemical and Biological Substances, Rospotrebnadzor, 121087, Moscow, Russian Federation

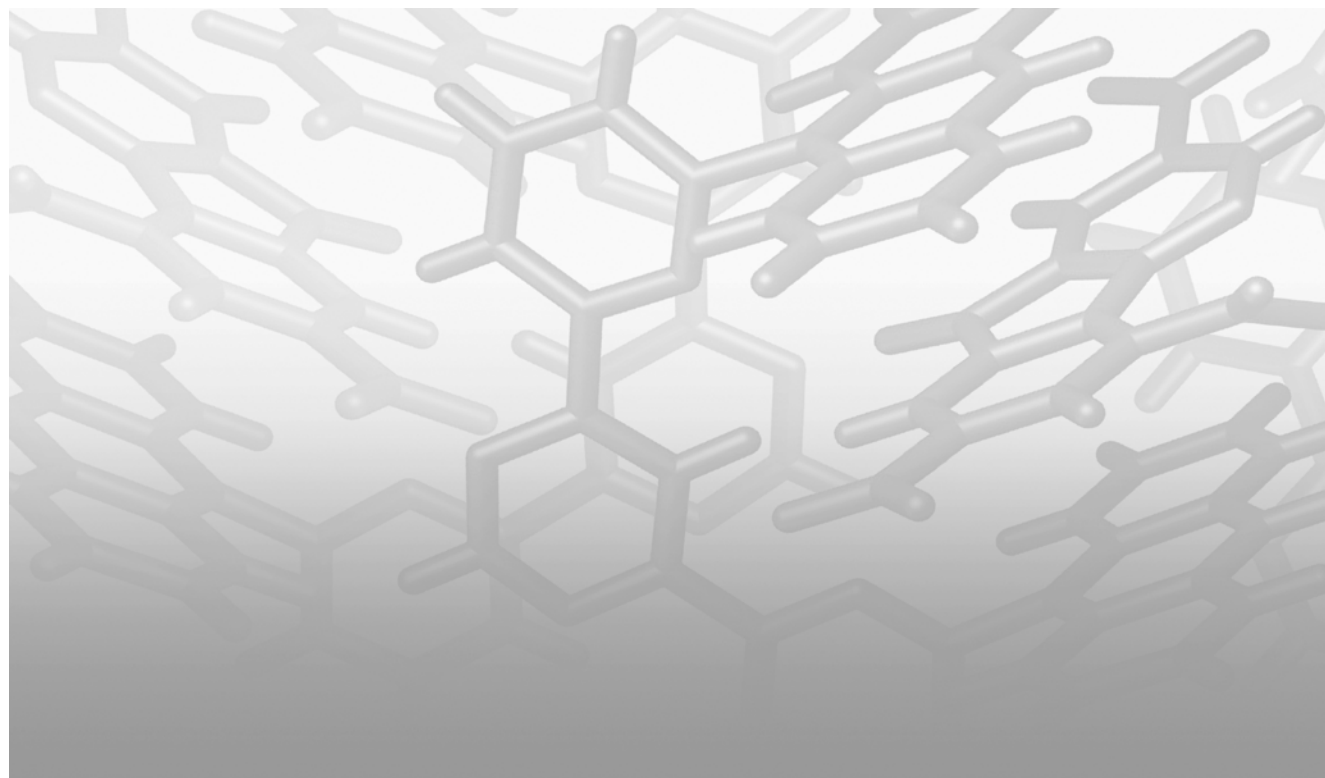
<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, RF Ministry of Health, 123993, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, RF Ministry of Health, 119991, Moscow, Russian Federation

The article presents approaches to the assessment of toxicity, hazard and hygienic regulation and hazard of low stable substances - chlorosilanes: trimethylchlorosilane, trichlorosilane, methyltrichlorosilane. Their toxicity is determined by the main product of the transformation - hydrochloride. The presence of specific and long-term effects is associated with the toxic properties of transformation products. Control of these substances in the air of the working area and in the objects of human environment is recommended to be carried out on the product of transformation - hydrochloride.

**Keywords:** *transformation, toxicity, substance, hydrochloride.*

Материал поступил в редакцию 22 марта 2018 г.



## ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

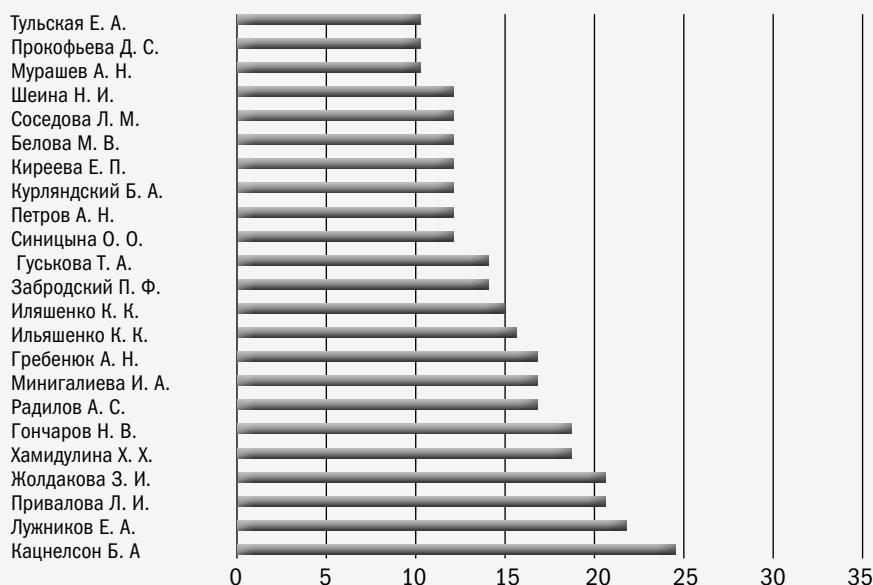
25 ЛЕТ ЖУРНАЛУ  
«ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЙ  
ВЕСТНИК».

Большой удачей для любого журнала является возможность собрать воедино на своих страницах ведущих специалистов с тем, чтобы осветить состояние и основные вопросы развития отечественной науки на её важнейших направлениях. Вот уже 25 лет журнал «Токсикологический вестник» освещает актуальные вопросы токсикологии в России и мировом сообществе, современные технологии их решения, новые теоретические и методологические подходы в оценке химической безопасности. Одной из важнейших задач издания является отражение безопасного регулирования химического фактора в Российской Федерации и за рубежом.

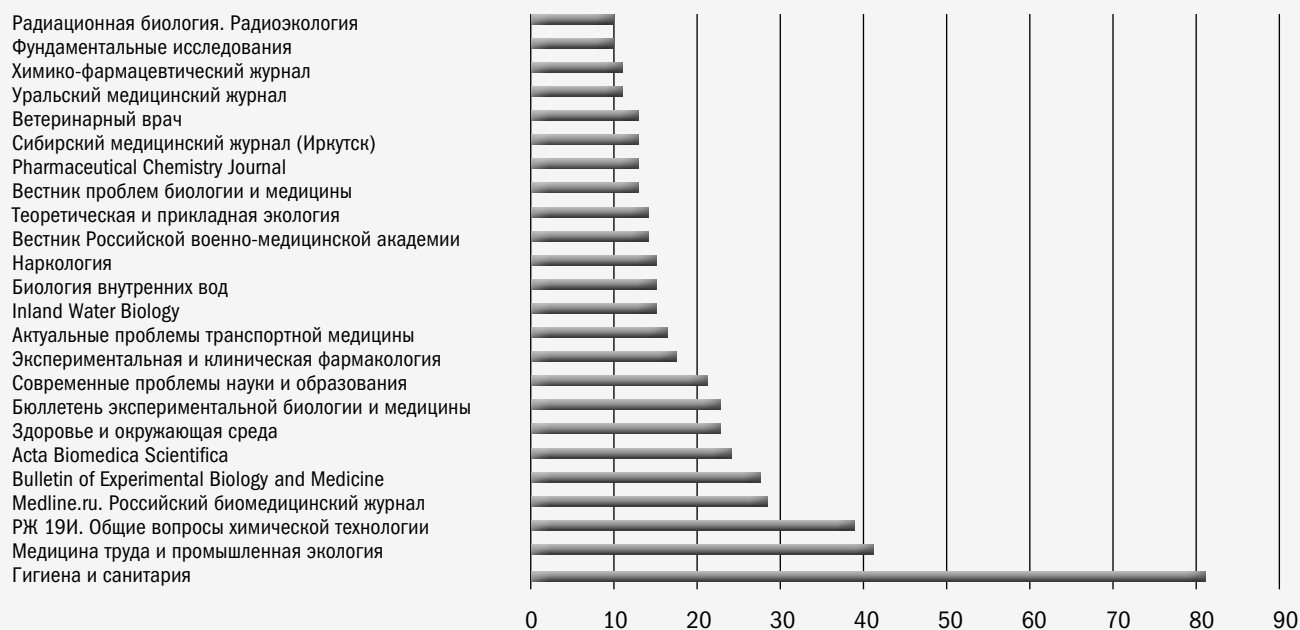
За этот период времени сформировался коллектив соратников в составе редакционной коллегии, постоянных авторов, научных рецензентов. Особенно хотелось отметить роль главного редактора, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН Курляндского Бориса Ароновича. Борис Аро-

нович не только являлся инициатором создания профильного издания в 1993 году, но и до последнего дня продолжал возглавлять единственный в России профессиональный журнал «Токсикологический вестник». Незаменимый вклад в развитие журнала вносит заместитель главного редактора журнала, доктор медицинских наук, профессор Хамидулина Халидя Хизбулаевна. Кропотливый и методичный труд по работе с рецензентами вот уже много лет выполняет ответственный секретарь, кандидат биологических наук Егиазарян Анна Рафаеловна. Все члены редакционного совета находятся на передних рубежах науки, активно публикуются, цитируются, имеют высокие рейтинги и индексы. Кацнельсон Борис Александрович, Трахтенберг Исаак Михайлович, Тутельян Виктор Александрович, Гребенюк Александр Николаевич, Ракитский Валерий Николаевич, Гуськова Татьяна Анатольевна, Красовский Гурий Николаевич, Лужников Евгений Алексеевич, Остапенко Юрий Николаевич, Пинигин Мигмар

## КОЛИЧЕСТВО ПУБЛИКАЦИЙ ПО АВТОРАМ



**КОЛИЧЕСТВО ЦИТИРОВАНИЙ ПО ЖУРНАЛАМ**



Александрович, Трахтенберг Исаак Михайлович, Филенко Олег Федорович не один десяток лет содействовали развитию и укреплению имиджа журнала.

25 летний опыт работы издания с авторами позволяет сделать вывод с одной стороны об актуальности профильного журнала, с другой стороны о высокой требовательности к публикуемым материалам. Различные методы рецензирования, проверка работ на плагиат позволяют держать высокую профессиональную планку. Среди самых активных авторов хотелось бы отметить: Кацнельсона Б. А., Жолдакову З. И., Привалову Л. И., Гончарова Н. В., Гребенюка А. Н., Минигалиеву И. А., Радилова А. С., Ильяшенко К. К., Гуськову Т. А., Забродского П. Ф., Белову М. В., Кирееву Е. П., Курляндского Б. А., Петрова А. Н., Синицыну О. О., Соседову Л. М., Шеину Н. И., Мурашева А. Н., Прокофьеву Д. С., Тульскую Е. А. На диаграмме представлена публицистическая активность авторов.

Научная публикация не имеет ценности, если ее никто не прочитал, не использовал и не процитировал. Приведенная ниже информация показывает интерес научного сообщества к результатам научных исследований, опубликованных в журнале «Токсикологический вестник», индексируемом в международных наукометрических базах данных (МНБД) РИНЦ, WoS CC; BIOSIS-Chemical Abstracts; EBSCO.

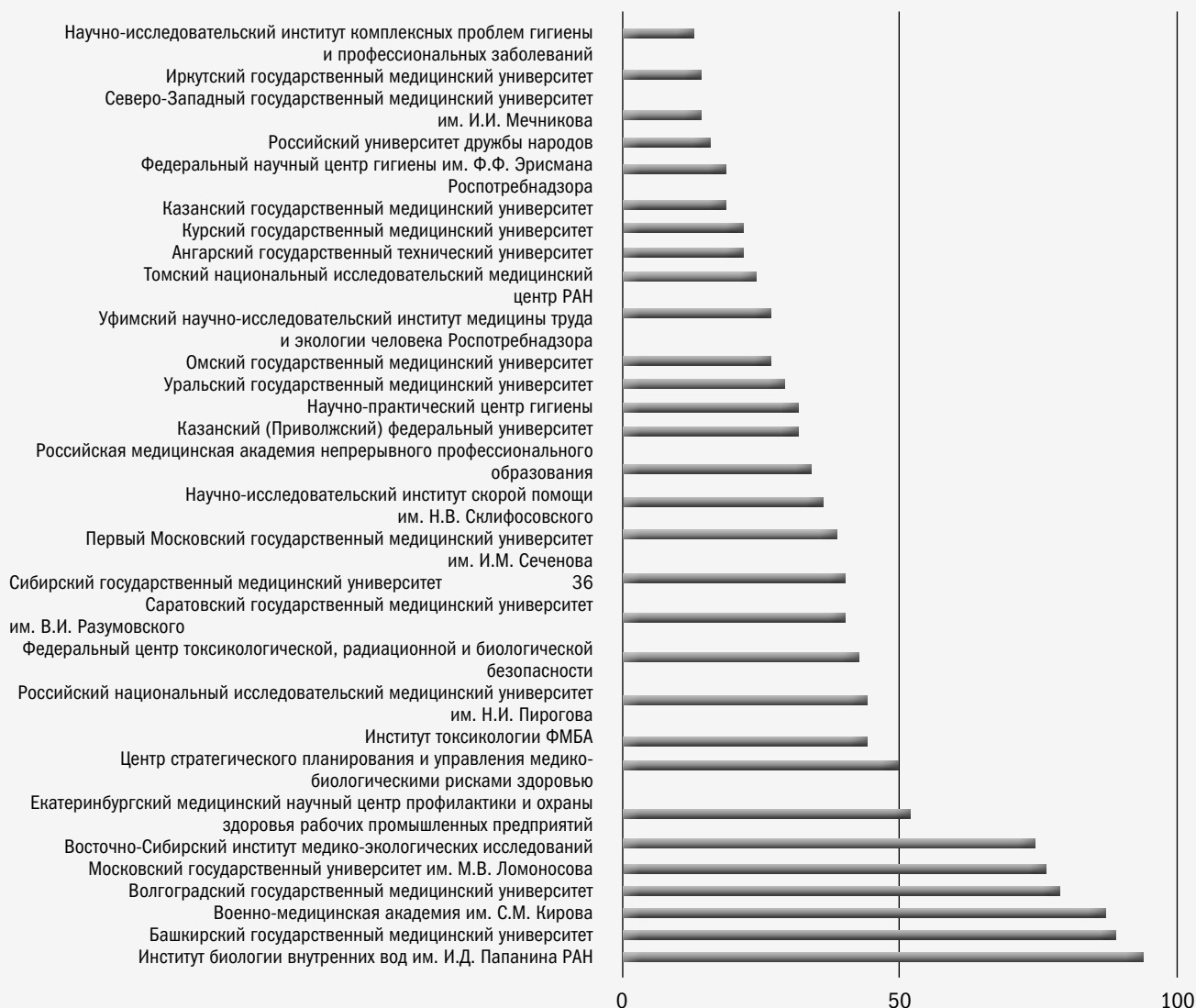
«Токсикологический вестник» – специализированный профильно-информативный жур-

нал, полностью посвященный актуальным проблемам токсикологии и химической безопасности. На страницах журнала читатель найдет свежие материалы по важным темам:

- современные аспекты научного развития клинической, лекарственной, профилактической, военной и экологической токсикологии в стране и за рубежом;
- механизмы токсических эффектов лекарственных средств, химических веществ;
- научное обоснование новых методов диагностики и лечения острых отравлений;
- пропаганда достижений отечественной токсикологической науки;
- безопасное регулирование химического фактора в Российской Федерации и за рубежом;
- подготовка научных кадров и специалистов;
- новые методы исследования токсичности и опасности химических веществ;
- новые сведения о токсичности, опасности и гигиенических нормативах химических и биологических веществ.

Поэтому и аудитория постоянных подписчиков журнала самая разнообразная от академических образовательных и научных учреждений России и ближнего зарубежья, ведомственных организаций Роспотребнадзора, ФМБА, ВМА до учреждений, занимающихся решением сугубо практических задач как в медицине, так и производстве. Особенно хотелось бы отметить Центральную научную

## КОЛИЧЕСТВО ЦИТИРОВАНИЙ ПО ОРГАНИЗАЦИЯМ



библиотеку имени Я. Коласа Национальной академии наук Беларуси, Институт зерновых культур Национальной академии аграрных наук Украины, Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Сибирский государственный медицинский университет, Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Институт экспериментальной медицины, Институт океанологии имени П.П. Ширшова, Московский государственный уни-

верситет геодезии и картографии. В последнее время прослеживается внимание к издательству со стороны промышленного сообщества. Такие флагманы фармацевтической, нефтехимической, агрохимической промышленности, как Научно-производственное объединение Петровакс Фарм, Публичное акционерное общество «Сибур Холдинг», Акционерное общество МХК «ЕвроХим» в своей работе используют аналитические материалы, публикуемые в журнале «Токсикологический вестник».

Журнал является единственным официальным печатным органом Всероссийской общественной организации токсикологов. Решением президиума ВАК журнал «Токсикологический вестник» с 2005 г. включен в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий», входящих в бюллетень ВАК.

В журнале представлены актуальные научно-практические статьи, которые интересны не только изучающим и практикующим токсикологам, но и широкому кругу специалистов, работающих в других областях медицины: фармакологов, врачей по общей гигиене, врачей по коммунальной гигиене, врачей по медицине труда, врачей по санитарно-гигиеническим лабораторным методам исследования, биохимиков, экологов, работников научных учреждений и промышленных предприятий, профессорско-преподавательский состав кафедр медицинских учебных заведений.

В журнале публикуются материалы по основным тематическим рубрикам по номенклатуре ВАК:

- 03.02.00 Общая биология, в том числе:
- 03.02.08 Экология (по отраслям)
- 03.02.10 Гидробиология
- 14.02.00 Профилактическая медицина, в том числе:
- 14.02.01 Гигиена
- 14.02.04 Медицина труда
- 14.03.00 Медико-биологические науки, в том числе:
- 14.03.04 Токсикология (по отраслям)
- 14.03.05 Судебная медицина
- 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология (по отраслям).

Основные виды публикаций в журнале – это аналитические обзоры по актуальным проблемам токсикологии, научные статьи по результатам оригинальных исследований. В журнале размещаются сообщения о работе съездов, конференций и совещаний по вопросам развития химической безопасности и токсикологической науки в нашей стране и за рубежом, а также о деятельности Всероссийской общественной организации токсикологов. Журнал также широко освещает вышедшие монографии и учебники по вопросам токсикологии и смежных дисциплин, а также рецензии на публикуемые издания.

Форма подачи материала отличается разнообразием, конкретностью и достоверностью. Журнал «Токсикологический вестник» неоднократно предлагал читателям издания, посвященные какой-нибудь научной проблеме. Так были подготовлены номера, посвященные клинике острых отравлений, профилактической токсикологии, экологической токсикологии. В последних номерах возобновилась давняя традиция тематических обзоров по актуальным прикладным вопросам регулирования химических факторов («Бюллетень Росийского Регистра»).

Основные направления, отраженные в журнале позволяют работникам по специально-

стям: экология, гидробиология, гигиена, медицина труда, токсикология, фармакология, судебная медицина а также сотрудникам органов и организаций Минздрава, Роспотребнадзора, промышленных предприятий, профессорско-преподавательский состав кафедр профилированных по токсикологии и химической безопасности использовать материалы журнала в своей научной и практической деятельности.

Анализ публикационной активности журнала за 2017 год приведен ниже:

- Общее число статей 881
- Общее число выпусков 118
- Среднее число статей в выпуске 7
- Число выпусков в год 6
- Суммарное число цитирований журнала в РИНЦ 3789
- Место в общем рейтинге SCIENCE INDEX за 2017 год 1360
- Место в рейтинге SCIENCE INDEX за 2017 год по тематике «Биология» 65
- Место в рейтинге по результатам общественной экспертизы 1321
- Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,417
- Двухлетний импакт-фактор РИНЦ с учетом цитирования из всех источников 0,491
- Пятилетний импакт-фактор РИНЦ 0,441
- Пятилетний импакт-фактор РИНЦ без самоцитирования 0,365
- Пятилетний индекс Херфиндаля по цитирующим журналам 544
- Индекс Херфиндаля по организациям авторов 517
- Число авторов 125
- Число новых авторов 50
- Среднее число авторов в статье 4,7
- Средний индекс Хирша авторов 6,6
- Средний возраст авторов 53,8

Продолжая смотреть в будущее, редакция коллегия журнала ставит перед собой задачи по дальнейшему развитию издания по нескольким направлениям.

Одно из ведущих направлений-повышение внешней привлекательности издания для авторов и читателей - подразумевает реализацию следующих мероприятий:

- улучшение полиграфического и цифрового качества изданий;
- развитие двуязычного сайта журнала, совершенствование его технологических возможностей (URL публикаций, идентификаторы цифровых объектов, скачиваемая библиографическая информация и т.д.);
- модернизация и развитие сайта электронной версии научного журнала, в т.ч. визуализация публикаций с использованием дополнительных медиа-средств (выделение на сайте

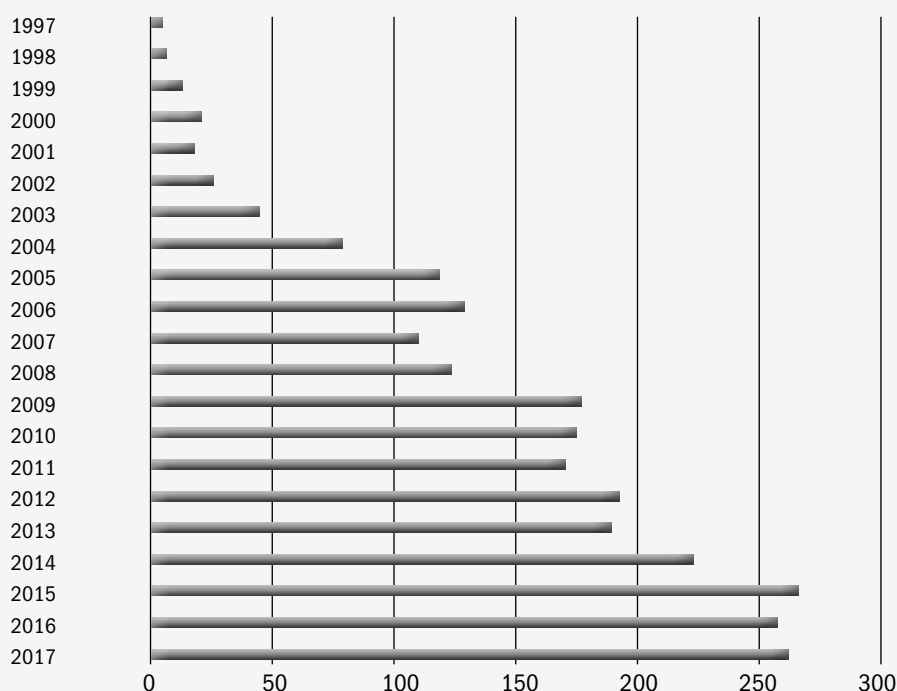


- основных данных статьи – таблицы, рисунки, видеоролики, 3D-изображений и т.д.);
- создание блока статистики на сайте журнала по количеству среднего число выгрузок статей журнала;
- достижение/расширение индексирования в зарубежных базах данных и на платформах агрегаторов электронных ресурсов;
- внедрение системы обратной связи с авторами для анализа степени их удовлетворенности работой научного журнала;
- усовершенствование работы электронных архивов издания с полнотекстовым доступом ключевых научных журналов;
- создание и поддержка личной страницы главного редактора;
- создание тематического экспертного раздела;
- подключение к международной системе библиографических ссылок CrossRef (обеспечит членства в международной ассоциации по связям издателей (PILA) и присвоение изданию цифрового идентификатора объекта DOI.

Не менее важное направление - повышение привлекательности издания для учреждений Роспотребнадзора – подразумевает выполнение следующих мероприятий:

- обсуждение роли и места гигиенического нормирования в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия человека;
- публикация сведений об организациях, разрабатывающих ПДК и ОБУВ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов, почве;
- публикация рекомендаций по вопросам необходимости государственной регистрации химической продукции в соответствии с Решением Комиссия таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 «О применении санитарных мер в таможенном союзе»;
- проведение рекомендаций по сбору информации для оценки параметров токсичности и опасности, изложенных в разделе 19 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю);
- обсуждение вопросов санитарно-эпидемиологического надзора за особо опасными химическими веществами в составе продукции;
- публикация материалов по аналитическим и токсикологическим методам исследования химических веществ;
- обсуждение современных подходов к оценке токсичности и опасности химической смеси исходя из токсичности и опасности входящих ингредиентов;
- обсуждение вопросов оценки токсичности и опасности новых химических веществ с

### КОЛИЧЕСТВО ЦИТИРОВАНИЙ ПО ГОДАМ



**КОЛИЧЕСТВО ЦИТИРОВАНИЙ ПО ТЕМАТИКЕ**



использованием данных о токсичности и опасности аналогов, изомеров, гомологов;

- обсуждение проектов новых нормативно-методических документов по санитарному законодательству и технических регламентов Евразийского экономического союза.

Учитывая постоянное внимание промышленного сообщества к изданию, ведется работа еще по одному направлению - повышение привлекательности издания для промышленных предприятий – подразумевает реализацию следующих мероприятий:

- обсуждение вопросов необходимости гигиенического нормирования химических веществ в среде обитания человека;
- публикация сведений об организациях, разрабатывающих ПДК и ОБУВ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов, почве;

- публикация информации о стоимости и продолжительности работ по разработке ПДК и ОБУВ, о системе их официального утверждения;
- обсуждение подходов к разработке Паспортов безопасности (разбор традиционных ошибок);
- публикация материалов о классификации химических веществ и смесей в соответствии с Согласованной на глобальном уровне системой классификации и маркировки химических веществ и смесей (СГС);
- публикация материалов о разрешительных документах для вывода на рынок нового химического продукта;
- публикация материалов о нормативных документах для строительства нового промышленного объекта.

Современные требования к журналам нацеливают на реализацию очень важного направления - обеспечение качества издания, включая

международную видимость журнала – включает следующие мероприятия:

- достижение международного состава авторов статей (привлечение статей зарубежных авторов, увеличение доли совместных публикаций);
- привлечение высокоцитируемых авторов (формирование корпуса высокоцитируемых авторов по тематике научного журнала и привлечение их для написания статей);
- увеличение доли научных обзоров;
- высокий научный уровень редакционной коллегии (усиление редакционной коллегии/совета за счет выявления и привлечения ученых с высокими показателями цитирования), достижение ее международного состава;
- качество системы рецензирования, включая привлечение международно признанных экспертов (уровень рецензирования не должен ограничиваться только главным редактором; необходимо включать рецензирование одной статьи 2-3-мя экспертами; выявление и ведение базы данных внешних экспертов);
- внедрение редакционно-издательских систем;
- достижение соответствия формальным требованиям МНБД Web of Science Core Collection и Scopus (соответствие международным стандартам оформления научных журналов и публикаций, в том числе наличие: оглавлений на английском языке, информативного заглавия статей, полной адресной информации об авторах, аннотаций, ключевых слов на английском языке, списков литературы достаточного объема и качества с учетом дисциплинарной специфики периодических изданий, в том числе транслитерация списков использованной литературы на латинице).

Особое внимание в развитии журнала будет уделяться возможностям повышения востребованности и цитируемости научных работ авторов с использованием цифрового идентификатора объекта – DOI (DOI (Digital object

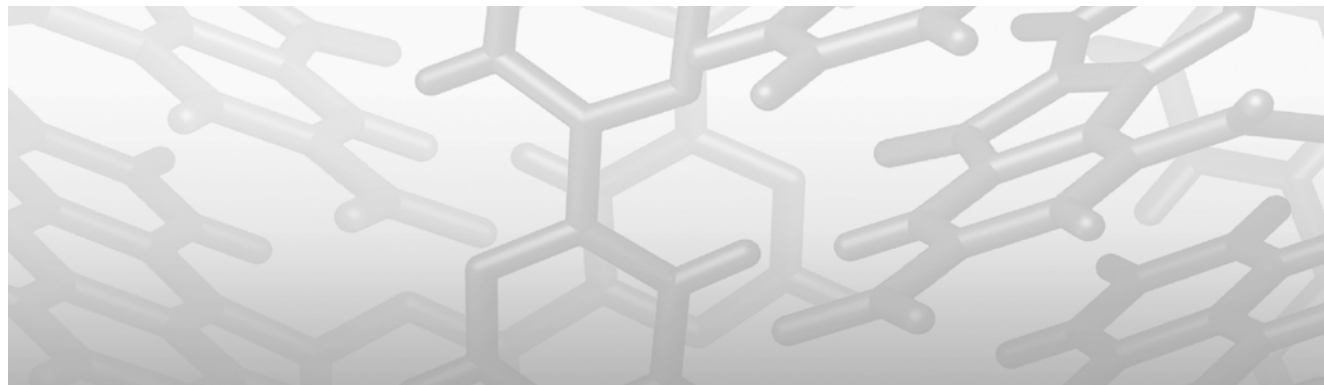
identifier) или цифровой идентификатор объекта - современный стандарт обозначения предоставления информации в сети Интернет, используемый всеми крупнейшими международными научными организациями и издательствами) и вхождению в международные базы данных Scopus и Web of Science.

Идентификатор DOI присваивается непериодическому изданию (книге, монографии, диссертации, учебному пособию и др.). Имеется возможность присвоить идентификатор как новым научным работам, так и материалам, опубликованным ранее, как полным научным работам, так и любым их частям. В случае, если на статью (книгу) имеющую идентификатор DOI, ссылается журнал, входящий в базы данных Scopus и Web of Science, эта работа автоматически попадает в Web of Science и Scopus, получает свой собственный индекс цитирования в данных электронных базах.

При присвоении научной работе идентификатора DOI ее название, аннотация и используемые в ней ключевые слова направляются во всемирную общедоступную базу научных данных <http://www.doi.org/>, в результате чего работа становится доступной для поиска по ключевым словам ученым всего мира. Данный факт значительно повышает вероятность цитирования работы в авторитетных международных источниках.

Рост количества цитирований статей автора автоматически повышает его индекс цитирования и личный индекс Хирша - важнейшие наукометрические показатели на современном этапе развития науки.

Вот с такими целями и задачами журнал «Токсикологический вестник» подошел к рубежу 25-летия и вступает в новый этап своей жизни. Редакционная коллегия журнала надеется на дальнейшее развитие, успешную реализацию задуманных планов и продуктивное сотрудничество по всем направлениям деятельности с рецензентами, авторами, подписчиками, коллегами.



## К 70-ЛЕТИЮ ПРИВАЛОВОЙ ЛАРИСЫ ИВАНОВНЫ

7 июля 2018 года исполняется 70 лет профессору Ларисе Ивановне Приваловой.

Л.И. Привалова окончила в 1972 г. с отличием санитарно-гигиенический факультет Свердловского государственного медицинского института по специальности «Санитария» и с тех пор работает в Свердловском НИИ гигиены труда и профзаболеваний, в дальнейшем реорганизованном в ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора. В настоящее время Л.И. Привалова является главным научным сотрудником и заведует лабораторией научных основ биопрофилактики.

Учёная степень кандидата медицинских наук была присвоена ей в 1980 г., доктора медицинских наук – в 1991 г., звание профессора – в 2003 г., избрана действительным членом Международной Академии экологии и безопасности жизнедеятельности (МАНЭБ) в 2000 г.

Научные труды Л.И. Приваловой относятся к изучению оценки биологической агрессивности малорастворимых пылей, патогенеза силикоза, механизмов самоочищения лёгких от цитотоксичных пылевых частиц, обоснованию принципов и разработке конкретных методов биопрофилактики профессиональных и экологически обусловленных заболеваний; методологии экспериментально-гигиенической оценки и установления предельно-допустимых концентраций аэрозолей преимущественно фиброгенного действия и металлических наночастиц; методологии оценки риска для здоровья населения в связи техногенным загрязнением среды обитания и к эколого-эпидемиологическим методам установления зависимостей «среда – здоровье». За последние годы в сферу её научных интересов вошла токсикология металлических и металлоксидных наночастиц, а также поиск средств повышения резистентности организма к их вредному действию. В этих областях гигиенической науки и профилактической токсикологии профессор Л.И. Привалова является одним из ведущих специалистов России и пользуется



известностью за её пределами как автор публикаций во многих международных научных журналах и активный участник Всероссийских и международных конференций и съездов.

Л.И. Привалова в качестве временного советника или временного консультанта ВОЗ неоднократно участвовала в мероприятиях, проводимых Европейским Бюро Всемирной Организацией здравоохранения, принимала участие в работе Федеральной Проблемной комиссии по оценке риска для здоровья населения в качестве эксперта.

Л.И. Приваловой опубликовано более 400 статей (в том числе, более 60 в международных журналах), она является соавтором 7 монографий и нескольких запатентованных изобретений. Интенсивную и успешную исследовательскую деятельность Л.И. Привалова сочетает с подготовкой квалифицированных научных кадров и с успешным внедрением научных результатов в практику. Под её руководством выполнены и успешно защищены 2 докторские и 7 кандидатских диссертаций.

За заслуги в профессиональной деятельности Привалова Лариса Ивановна награждена Знаком «Отличник здравоохранения» приказом Министра здравоохранения РФ № 1170 от 31.05.2001 г., двумя памятными медалями «90 лет Госсанэпидслужбе России» и «95 лет Госсанэпидслужбе России» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации.

От души поздравляем Ларису Ивановну с юбилеем и желаем ей долгих лет творческой активности.

**ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий»  
Управление Роспотребнадзора по Свердловской области  
Всероссийская общественная организация токсикологов  
Редколлегия журнала  
«Токсикологический вестник»**

## НЕКРОЛОГ

## ПАМЯТИ ЛУЖНИКОВА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСЕЕВИЧА

В ночь с 19-го на 20-е апреля 2018 г. скончался Евгений Алексеевич Лужников.- учёный, организатор токсикологической службы России, основатель нового научного направления, создавший свою школу отечественной клинической токсикологии, замечательный педагог.

Евгений Алексеевич Лужников родился 27 сентября 1934 г. в Москве. В 1960 г. окончил Московский 2-й медицинский институт им. Н.И. Пирогова и в 1959 г. - Московский государственный педагогический институт иностранных языков им. Мориса Тореза. После окончания в 1960 г. 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, он работал врачом скорой медицинской помощи, младшим научным сотрудником терапевтической клиники НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, доцентом кафедры госпитальной терапии 1ММИ им. И.М. Сеченова, 1967 г.– заведующим Московским городским центром лечения отравлений. С 1972 г. он руководитель научного отделения лечения острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского. Академик Е.А. Лужников является одним из организаторов специализированной токсикологической клинической службы в нашей стране, в составе которой действуют более 40 центров (отделений) лечения острых отравлений в наиболее крупных городах России.

Работал консультантом ВОЗ по вопросам организации скорой помощи в Египте (1970). В 1986 г. по его инициативе создана первая в стране кафедра клинической токсикологии Российской медицинской академии последипломного образования, которая подготовила тысячи специалистов-токсикологов, работающих по всей стране и за рубежом. Основные научные исследования были посвящены эфферентной терапии, вопросам патогенеза острых отравлений, изучению ведущих патологических синдромов острых отравлений: нарушения дыхания, гемодинамики, сердечно-сосудистой системы, почек. Благодаря научным исследованиям сотрудников под руководством Е.А. Лужникова были внедрены в клиническую токсикологию такие понятия как экзотоксический шок, первичный кардиотоксический эффект, токсическая гепато-, нефро-



патия. Евгений Алексеевич создал отечественную школу клиницистов-токсикологов, под его руководством были подготовлены 23 доктора медицинских наук, 45 кандидата медицинских наук. Он - автор более 600 научных работ, в том числе 30 монографий, а также учебника «Клиническая токсикология», за который в 1999 г. удостоен премии Правительства РФ, более 34 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

В 2004 г. был избран академиком РАМН, помимо этого являлся Академиком Международной академии информатизации (1995). Чл.-корр. АТН РФ (1992) Евгений Алексеевич был удостоен звания Заслуженный деятель науки Российской Федерации (2000), лауреат Государственной премии СССР (1979), лауреат премии Мэрии г. Москвы в области здравоохранения и медицины (1994), лауреат премии Правительства РФ (1999). Награжден орденом Дружбы народов (1987), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2003).

Яркий, талантливый, разносторонний человек, мудрый руководитель, поэт, любитель природы, спортсмен. И вместе с тем - человек, всего себя посвятивший любимому делу - токсикологии. Евгений Алексеевич пользовался огромным авторитетом и уважением не только близких коллег по работе, но и токсикологов, анестезиологов-реаниматологов, организаторов здравоохранения Российской Федерации и стран СНГ, являлся в течение многих лет членом редколлегии журнала «Токсикологический вестник», «Анестезиология и реаниматология», главным внештатным специалистом-токсикологом Минздрава СССР и России, президентом Межрегиональной ассоциации клинических токсикологов.

Память о нём останется в сердцах его коллег и учеников.

*Отделение лечения острых отравлений  
Научно-исследовательского института  
скорой помощи имени Н.В. Склифосовского  
ФГБУ Научно-практический  
токсикологический центр ФМБА России  
Всероссийская общественная  
организация токсикологов  
Редколлегия журнала «Токсикологический  
вестник»*

## ПАМЯТИ КУРЛЯНДСКОГО БОРИСА АРОНОВИЧА (1929 – 2018 гг.)



17 июня 2018 г. на 90-м году жизни скончался видный советский-российский ученый-токсиколог и организатору здравоохранения, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук Борис Аронович Курляндский.

Трудовую деятельность Б.А. Курляндский начал в феврале 1943 г. в должности электрика на оборонном предприятии № 691 в г. Москве. В июне 1944 г. принимал участие в борьбе с бандитизмом. После продолжения учёбы и окончания в 1953 г. санитарно-гигиенического факультета 1 Московского ордена Ленина медицинского института работал в должности главного врача (начальника) СЭС-2, а затем ДорСЭС Карагандинской ж.д. в г. Акмолинске (Казахская ССР), активно участвуя в санитарно-эпидемиологическом обеспечении первых лет освоения целинных и залежных земель Казахстана. С 1957 по 1960 гг. проходил аспирантуру при кафедре промышленной гигиены ЦИУ(В), по окончании которой работал до 1962 г. младшим научным сотрудником НИИ гигиены детей и подростков АМН СССР, затем перешел на работу в санитарную службу г. Москвы, возглавив создание и работу первой в системе государственного санитарного надзора токсикологической лаборатории МосгорСЭС, ставшей в дальнейшем инициатором и примером создания аналогичных лабораторий в системе Госсанэпиднадзора.

В 1978 г. был избран заведующим, созданной при его участии, лабораторией 7-3 (гигиены и токсикологии) МНПО «НИОПИК», где проработал 14 лет, а с 1992 г. и по 02 июня 2009 г. был директором ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, возглавив, впервые в России, разработку методологии и осуществление в госсанэпиднадзоре России государственной регистрации потенциально опасных химических и биологических веществ.

Кандидатскую диссертацию Б.А. Курляндский защитил в 1962 г., докторскую в 1971 г. В 1987 г. ему присвоено ученое звание профессора, в 2004 г. был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «санитарная токсикология», ныне РАН.

Наряду с активной организаторской деятельностью Б.А. Курляндский внесён большой вклад в развитие отечественной токсикологии. Основные исследования Б.А. Курляндского посвящены теоретическим и прикладным проблемам общей и профилактической токсикологии. Круг научных интересов Б.А. Курляндского был широк и разнообразен. Им детально разработана концепция смены фаз реактивности организма при длительном воздействии химических веществ. Впервые разработана экспериментальная модель индуцирования злокачественных новообразований на фоне изменённой реактивности организма,

показана зависимость скорости и частоты возникновения злокачественных новообразований различной природы, индуцированных в различные фазы предшествующей интоксикации. Под руководством и при участии Б.А. Курляндского проведены исследования влияния токсикантов на энергетические процессы в клетке и использования этих реакций для регламентирования токсикантов, проведено изучение действия веществ на обмен нуклеиновых кислот, катехоламинов, выявлена зависимость токсических свойств гетероциклических углеводов от их изомерии. Б.А. Курляндскому принадлежат фундаментальные и прикладные исследования по токсикологии органических красителей и полупродуктов, электроно и фоторезистов, что позволило впервые в гигиенической практике перейти от их индивидуального к групповому регламентированию, основанному на общности механизмов токсического действия и патогенеза интоксикации. Под руководством и при участии Б.А. Курляндского выполнен ряд исследований, позволивших на основе корреляционного анализа разработать подходы к оптимизации регламентирования токсикантов в окружающей среде

Большое место в исследованиях Б.А. Курляндского было уделено изучению канцерогенных свойств веществ и количественной оценке канцерогенной опасности в том числе таких соединений, как бензидин, дианизидин, винилхлорид и др. Им впервые была разработана количественная классификация опасности химических канцерогенов и предложена оригинальная методика их гигиенического регламентирования. Он являлся долгое время членом Комиссии по канцерогенным веществам Роспотребнадзора.

Под руководством и при участии Б.А. Курляндского была разработана и внедрена в химической промышленности отраслевая информацион-

но-поисковая система «Токсикология АКП», отмеченная в 1987 г. Золотой медалью ВДНХ СССР.

С 1992 г. основные исследования Б.А. Курляндского направлены на научное обоснование и создание в России системы Государственной регистрации потенциально опасных химических и биологических веществ. Под его руководством и при участии был создан первый официальный информационный ресурс - Федеральный регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Роспотребнадзора, обеспечивающий информацией об опасных веществах органы здравоохранения, Роспотребнадзора и другие заинтересованные организации. Проведенные исследования позволили впервые провести обобщенный прогноз потенциальной опасности химических веществ на территории России в зависимости от их производства и обращения.

Б.А. Курляндский автор 462 работ, в том числе 3 монографий, фундаментального руководства «Общая токсикология», учебника, 2-х многотомных справочников, авторского свидетельства.

Под руководством и при консультативном участии Б.А. Курляндского выполнено и защищено 13 кандидатских и 4 докторских диссертации. В течении 12 лет он состоял членом Экспертного совета ВАК РФ.

Им создана научная школа, отличительной особенностью которой является сочетание глубоких теоретических исследований с практической направленностью.

Б.А. Курляндский являлся инициатором создания в 1993 г. и бессменным главным редактором журнала «Токсикологический вестник». Многие годы он возглавлял правление Всероссийской общественной организации токсикологов (Российское токсикологическое общество).

Значительное место в работе Б.А. Курляндского занимала международная деятельность. На протяжении 15 лет он представлял Российскую Федерацию на заседаниях Межправительственных переговорных комитетов по созданию Стокгольмской и Роттердамской конвенций. С 1998 г. являлся членом Постоянного комитета, а с 2002 г. по 2005 г. был избранным вице-президентом V Межправительственного форума по химической безопасности от региона стран Центральной и Восточной Европы. В течение 5 лет Б.А. Курляндский являлся членом Комитета по химическим веществам Роттердамской конвенции. Трижды он возглавлял делегацию Российской Федерации на заседаниях Комитета ЮНЕП-ФАО-ВОЗ по разработке международной стратегии химической безопасности.

Б.А. Курляндский был ветераном ВОВ, ветераном труда, награжден орденом СССР «Знак почета» и «Орденом дружбы» России, медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне», а также шестью медалями СССР и России, значком «Отличнику здравоохранения», памятной медалью «90 лет госсанэпидслужбы России», серебряной медалью РАЕН. Отмечен золотой медалью ВДНХ СССР.

***Коллектив ФБУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» Роспотребнадзора, редакция и редколлегия журнала «Токсикологический вестник», Правление «Всероссийской общественной организации токсикологов», друзья и коллеги скорбят об утрате и выражают соболезнование родным и близким Бориса Ароновича Курляндского. Светлая память!***



ФБУЗ «РОССИЙСКИЙ РЕГИСТР ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ  
ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ»  
РОСПОТРЕБНАДЗОРА

## ПРЕДЛАГАЕТ НОВУЮ ВЕРСИЮ

**АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ РАСПРЕДЕЛЕННОЙ ИНФОРМАЦИОННО-ПОИСКОВОЙ СИСТЕМЫ (АРИПС) «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА»**, предоставляющей широкий спектр возможностей при разработке паспортов безопасности, MSDS, проектов выбросов, сбросов, классификации отходов производства и потребления, проведении мониторинга, оценки риска, экспертных работ.

**АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** – электронная постоянно пополняемая база данных химических веществ, в том числе прошедших государственную регистрацию в системе Роспотребнадзора. По техническим характеристикам **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** представляет собой продукт, созданный с использованием последних достижений в области программирования. Использование современных методов разработки программного обеспечения позволило существенно расширить возможности предоставления информации. **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** содержит исчерпывающие сведения из ведущих отечественных и зарубежных баз данных. Вся информация представлена в структурированной форме, подобной информационной карте, составляемой на вещество при его государственной регистрации.

**АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ** включает в себя:

- физико-химические характеристики, данные о хранении, транспортировке, утилизации, пожаровзрывоопасность
- параметры токсикометрии (показатели острой токсичности при различных путях поступления, кумулятивности, оценку специфических и отдаленных эффектов)
- показатели экологической безопасности
- гигиенические и экологические нормативы: ОБУВ и ПДК загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест, ОБУВ и ПДК вредных веществ в воздухе рабочей зоны, ОДУ и ПДК химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования и питьевой воды, ПДК и ОДК в почве, ДУ в продуктах питания, ПДК и ОБУВ вредных веществ для воды водных объектов, имеющих рыбохозяйственное значение
- классы (категории) опасности по влиянию на здоровье человека, окружающую природную среду, а также обусловленные физико-химическими свойствами в соответствии с СГС

- коды и фразы риска, маркировку, номера ООН, КЭМ и номера аварийных карточек при железнодорожных, морских и других видах перевозки
- нормативные и библиографические данные.

Предлагаемый программный продукт предоставляет пользователю следующие возможности: просмотр полной информации о веществе (более 300 характеристик)

- ускоренный поиск вещества по фрагменту названия IUPAC, торговому названию, синониму, номерам CAS, RTECS и EINECS, брутто формуле, дате и сроку регистрации
- вывод в файл, на печать, просмотр информации по конкретному веществу, списку веществ, сформированных в результате поиска по заданным параметрам
- актуализации и пополнения базы данных новыми веществами **АРИПС «ОПАСНЫЕ ВЕЩЕСТВА» НОВАЯ ВЕРСИЯ**

Минимальные требования к компьютеру: процессор Celeron 1,8, оперативная память – 1GB, свободное место на жестком диске 100 MB;

Требования к программному обеспечению: Windows XP Professional SP2, Windows Office 2003.

Более детальную информацию Вы можете найти на сайте [www.RPOHV.ru](http://www.RPOHV.ru)

**Если Вас заинтересовала эта информация, Вы можете связаться с нами**

**и оставить свою заявку:**

Адрес: 121087, г. Москва,  
Багратионовский проезд, д. 8, корпус 2.  
Телефон/факс: +7 (499) 145-60-23  
E-mail: [secretary@rosreg.info](mailto:secretary@rosreg.info)  
Веб-сайт: [www.rpohv.ru](http://www.rpohv.ru),  
[www.rpohbv.ru](http://www.rpohbv.ru)