

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ ТРАНСПОРТНОЇ МЕДИЦИНИ:

навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія

НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ

Засновники: Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України та Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського Національної Академії наук України

№ 2(20), 2010 р.

Заснований у серпні 2005 р.



Головний редактор
Науковий редактор

д.м.н. А.І.Гоженко
д.м.н. Л.М.Шафран

The editor-in-chief
The scientific editor

A.I.Gozhenko
L.M.Shafran

Редакційна колегія

Л.В.Басалаєва; д.м.н. Є.П.Бєлобров; д.м.н. В.С. Белокриницький; Д.В.Большой; д.м.н. Г.К.Васильєв; д.м.н. А.М.Войтенко; д.б.н. М.Я.Головенко; В.М.Євстаф'єв; Т.Л.Лебедева; д.м.н. В.О.Лісобей; д.б.н. І.А.Кравченко; д.м.н. Б.А.Насібуллін; Б.В.Панов; Н.Ф.Петренко; О.Г.Пихтєєва (відповідальний секретар); д.б.н. Е.М.Псядло; Д.П.Тімошина

Editorial board

L.V.Basalæva; E.P.Belobrov; V.S.Belokrinskiy; D.V.Bolshoy; G.K.Vasiljev; A.M. Vojtenko; M.J. Golovenko; V.M.Evstafjev; T.L. Lebedeva; V.A.Lisobey; I.A.Kravchenko; B.A.Nasibullin; B.V.Panov; N.F.Petrenko; E.G.Pykhtyeyeva (the responsible secretary); E.M.Psiadlo; D.P.Timoshina

Склад наукової редакційної ради:

С.А.Андронаті (Україна); В.П.Антонович (Україна); К.Д.Бабов (Україна); Л.І.Власик (Україна); Ю.Л.Волянський (Україна); М.Р.Гжеготський (Україна); В.А.Голіков (Україна); М.Я. Головенко (Україна); Ю.І.Губський (Україна); В.М.Запорожан (Україна); В.О.Капцов (Росія); М.О.Колесник (Україна); Ю.І.Кундієв (Україна); Р.Ф.Макулькін (Україна); В.В.Мухін (Україна); Р.Ольшанський (Польща); А.Є.Поляков (Україна); М.Г.Проданчук (Україна); В.Г.Руденко (Україна); Х.Саарні (Фінляндія); А.М.Сердюк (Україна); І.Твардовська (Польща); І.М.Трахтенберг (Україна); Ш.Хан (США); А.З.Цфасман (Росія); К. Шрамм (Німеччина); Б.М.Штабський (Україна); О.П.Яворівський (Україна)

Structure of scientific editorial council:

S.A.Andronati (Ukraine); V.P.Antonovich (Ukraine); K.D.Babov (Ukraine); L.I.Vlasik (Ukraine); Yu.L.Voliansky (Ukraine); M.R.Gzhegotzky (Ukraine); V.A.Golikov (Ukraine); M.J.Golovenko (Ukraine); Yu.I.Gubsky (Ukraine); V.M.Zaporozhan (Ukraine); V.O.Kaptsov (Russia); M.O.Kolesnik (Ukraine); Yu.I.Kundiev (Ukraine); R.F.Makulkin (Ukraine); V.V.Mukhin (Ukraine); R.Olszanski (Poland); A.E.Poljakov (Ukraine); M.G.Prodanchuk (Ukraine); V.G.Rudenko (Ukraine); H.Saami (Finland); A.M.Serdjuk (Ukraine); I.Twardowska (Poland); I.M.Trahtenberg (Ukraine); Sh.U. Khan (USA); A.Z.Tsfasman (Russia); K. Shramm (Germany); B.M.Shtabsky (Ukraine); O.P.Yavorovsky (Ukraine)

Адреса редакції:

вул. Канатна, 92, 65039, м. Одеса, Україна
Тел/факс: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

The address of editorial office:

Kanatnaya str., 92, 65039, Odessa, Ukraine
Phone/fax: +380-48-726-47-93, 728-01-47
E-mail: journal-medtrans@rambler.ru

Журнал зареєстрований Держкомітетом по телебаченню та радіомовленню України
31 травня 2005 р. Свідоцтво: серія KB № 9901
ISSN 1818-9385

The Journal is registered by the State Committee on TV and broadcasting of Ukraine
May 31, 2005. The certificate: series KB № 9901
ISSN 1818-9385

Рукописи не повертаються авторам. **Відповідальність за достовірність та інтерпретацію даних несуть автори статей.** Редакція залишає за собою право скорочувати матеріали по узгодженню з автором.

Manuscripts are returned to the authors. Authors bear all responsibilities for correctness and reliability of the presented data. Edition retain the right to reduce the size of the materials in agreement with the author.

Журнал внесений до переліку видань, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт з біології та медицини (Бюл. ВАК України, № 11, 2009)

Роботи, що представлені в цьому номері, рекомендовані до друку Вченою радою УкрНДІ медицини транспорту та Редакційною колегією журналу.

Періодичність — 4 рази на рік
Передплатний індекс 95316

Адреса електронної версії:

<http://www.medtrans.com.ua>

http://www.nbuv.gov.ua/portal/Chem_Biol/Aptm/texts.html

© Науковий журнал „Актуальні проблеми транспортної медицини”, 2005 р.

Подписано в печать 29.06.10 р. Гарнітура Pragmatica. Формат 64x90/8. Печать офсетная. Усл. печ. лист. 17,2.
Отпечатано с готового макета в типографії "ART-V". г. Одеса, ул. Комитетская, 24А.

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТРАНСПОРТНОЙ МЕДИЦИНЫ:

окружающая среда; профессиональное здоровье; патология

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Украинского научно-исследовательского
института медицины транспорта
Министерства здравоохранения Украины и
Физико-химического института
им. А.В.Богатского Национальной академии
наук Украины

№ 2 (20), 2010 г.

Основан в августе 2005 г.



<u>Содержание:</u>		<u>Content:</u>
Наши поздравления!	8	Our Congratulations!
ВЛАДИМИРУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЛИСОБЕЮ — 75 ЛЕТ!	8	THE 75 ANNIVERSARY OF V.A.LISOBEY!
Медицина транспорта	10	The Transport Medicine
ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ — <i>Пономаренко А.Н., Лисобей В.А.</i>	10	REASONS OF CHRONIC DISEASES FORMATION IN THE WORKERS OF RAIL WAY TRANSPORT — <i>Ponomarenko A.N., Lisobey V.A</i>
К ПРОБЛЕМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ПРОСТРАНСТ- ВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ У ВЕРТО- ЛЕТЧИКОВ В УСЛОВИЯХ ЖАРКО- ВЛАЖНОГО КЛИМАТА — <i>Варус В.И., Швець А.В.</i>	15	TO THE PROBLEM OF SPATIAL ORIENTATION DISORDERS' OCCURRENCE AT HELICOPTER PILOTS IN THE HOT-DAMP CLIMATE CONDITIONS — <i>Varus V., Shvets A.</i>
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА И ПРОФЕССИО- НАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МАШИНИСТОВ ТЕПЛОВЗОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ЦЕХА — <i>Ткач Л.А., Рыженко С.А., Лысый А.Е., Вайнер Е.П., Грузин И.И., Шевченко А.А., Яковец Н.Ф., Ковальский А.И., Стужук В.В.</i>	24	HYGIENICAL ESTIMATION OF TERMS OF LABOUR AND PROFESSIONAL MORBIDITY AT THE MACHINISTS OF DIESEL ENGINES OF RAILWAY WORKSHOP — <i>Tkach L.A., Ryzhenko S.A., Lisiy A.Y., Vayner K.P., Gruzin I.I., Shevchenko A.A., Yakovec N.F., Koval'skiy A.I., Stuzhuk V.V</i>
ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ІНЦИДЕНТУ З РАДІАЦІЙНОЮ СКЛАДОВОЮ НА ЗАЛІЗНИЧНОМУ ПЕРЕХОДІ УЖГОРОД- МАТЕВЦЕ В РЕСПУБЛІЦІ СЛОВАКІЯ — <i>Багнюк В.М., Литюк В.М.</i>	31	PRACTICAL ASPECTS OF DISASTER INCIDENT WITH RADIATION COMPONENT AT THE RAILWAY CROSSING UZHGOROD- MATEVTSE IN THE REPUBLIC OF SLOVAKIA — <i>Bagnyuk V.M., Lityuk V.M.</i>

<u>Содержание:</u>		<u>Content:</u>
Вторая школа токсикологов: Проблемы токсикологии	39	The II Toxicologists' Shcool: Problems of Toxicology
ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВОЛОС В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ — <i>Нагорная Н.В., Дубовая А.В., Гончаренко И.П., Морозова И.А., Цуркан М.А., Алфёров В.В., Пиклун В.Л.</i>	39	VALUE OF HAIRS SPECTROLOGY IN DIAGNOSTICS OF ELEMENT HOMOEOSTASIS VIOLATIONS AND IN THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF PROPHYLACTIC AND MEDIOREHABILITATION MEASURES — <i>Nagornaya N.V., Dubovaya A.V., Goncharenko I.P., Morozova I.A., Curkan M.A., Alferov V.V., Piklun V.L.</i>
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЖЕЛЕЗА С ПОЗИЦИИ ПРОФПАТОЛОГА — <i>Лубянова И.П.</i>	47	MODERN CONCEPTIONS ABOUT THE METABOLISM OF IRON FROM THE POSITION OF THE OCCUPATIONAL PATHOLOGIST — <i>Lubianova I.P.</i>
МЕТАЛЛОТИОНЕИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ. 3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ — <i>Пыхтеева Е.Г.</i>	58	METALLOTIONEIN: BIOLOGICAL FUNCTIONS 3. PRACTICAL APPLICATION OF METALLOTIONEIN AND HIS DIAGNOSTIC VALUE — <i>Pykhtyeyeva E.G.</i>
ЦИТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ВПЛИВІ СВИНЦЮ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ — <i>Луговський С.П.</i>	64	CYTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF DISORDERS OF CELL METABOLISM IN RATS EXPOSED TO LEAD AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF LEAD INTOXICATION — <i>Lugovskoy S.P.</i>
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СПОЛУК ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ В УМОВАХ IN VITRO — <i>Губар І.В., Куповська С.І.</i>	73	EXPERIMENTAL IN VITRO STUDY OF HEAVY METALS EXPOSURE ON BLOOD COAGULATION SYSTEM — <i>Gubar I.V., Kupovska S.I.</i>
ОСНОВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ — <i>Половинкин Л.В.</i>	78	BASES OF THE HYGIENIC REGULATION MONO- AND BICYCLIC TERPENIC COMPOUNDS IN AIR OF THE WORKING ZONE — <i>Polovinkin L.V.</i>
ВИКОРИСТАННЯ КОРОТКОСТРОВОКИХ ТЕСТІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ПЕСТИЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ — <i>Сенченко Т.В., Болтіна І.В., Костик О.Л., Ткачук О.М., Лепьошкін І.В., Кравчук О.П.</i>	87	USING OF SHORT-TERM TESTS FOR PESTICIDAL PREPARATIONS MUTAGEN ACTIVITY RESEARCHES — <i>Senchenko T.V., Boltina I.V., Kostik O.L., Tkachuk O.M., Lepyoshkin I.V., Kravchuk O.P.</i>

Содержание:		Content:
ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ И БИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ — <i>Застенская И.А., Кочубинский В.В.</i>	90	POTENTIAL ROLE OF EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES AND BIOLOGICAL MONITORING IN HYGIENIC RATE SETTING — <i>Zastenskaya I.A., Kochubinsky V.V.</i>
ЕСТЕРИ БАГАТОАТОМНЫХ СПИРТОВ — ПОТЕНЦІЙНІ ПІДСИЛЮВАЧІ КРИЗЬШКІРНОЇ ПРОНИКНОСТІ ФЕНАЗЕПАМУ — <i>Бойко Ю.О., Кравченко І.А., Новікова Н.С.</i>	95	ESTERS OF POLYATOMIC ALCOHOLS IS THE POTENTIAL ENHANCERS OF PHENAZEPAM TRANSDERMAL DELIVERY — <i>Boyko Yu.A., Kravchenko I.A., Novikova N.S.</i>
СПОСОБ ОЦЕНКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОТХОДОВ, ОСНОВАННЫЙ НА ПРИМЕНЕНИИ ВОДНЫХ РАКООБРАЗНЫХ — <i>Дроздова Е.В.</i>	102	METHOD FOR INTEGRATED TOXICITY DETERMINATION OF INDUSTRIAL WASTES BASED ON USING OF AQUATIC CRUSTACEANS — <i>Drozдова E.V.</i>
Вторая школа токсикологов: Практическая медицина	105	The II Toxicologists' School: Practical Medicine
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕПСИСА И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ИХ КОРРЕКЦИИ — <i>Шейман Б.С., Васильева Е.Г.</i>	105	FEATURES OF FORMING ENDOTOXICOSIS AND AUTORESPONSE AT PATIENTS WITH SHARP KIDNEY INSUFFICIENCY ON BACKGROUND OF SEPSIS AND HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. GOING NEAR DECISION OF QUESTION ABOUT POSSIBLE METHOD OF THEIR CORRECTION — <i>Sheyman B.S., Vasylyeva E.G.</i>
ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ — <i>Постернак Г.И., Ткачева М.Ю.</i>	113	DISBIOSIS OF INTESTINE FOR PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS — <i>Posternak G.I., Tkacheva M.Yu.</i>
К ВОПРОСУ О ЕСТЕСТВЕННЫХ ПРИЧИНАХ ФОРМИРОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО «ДЕПО» ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В — <i>Шухтина И. Н., Гоженко А.И., Авраменко А.А.</i>	119	TO THE QUESTION ABOUT THE NATURAL CAUSES OF THE FORMATION OF INTRACELLULAR «DEPOT» BY HELICOBACTERIAL INFECTION IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC GASTRITIS TYPE B — <i>Shuxtina I.N., Gozenko A.I.</i>

Содержание:		Content:
ВОЗМОЖНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ РИСКА СТАРЕНИЯ ГЛАЗНОЙ ЛИНЗЫ ПРИ ВЛИЯНИИ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР НА РАБОЧИХ МЕСТАХ, ТАКИХ КАК СТЕКОЛЬНЫЙ ЗАВОД, ПЕКАРНЯ — <i>Эльвира Бормусова, Наоми Амир-Шарон, Аува Доврат</i>	123	POSSIBILITY OF INCREASE IN RISK OF AGEING OF AN EYE LENS AT INFLUENCE OF HEATS ON WORKPLACES, SUCH AS GLASS FACTORY, A BAKERY — <i>Bormusov Elvira, Amir-Sharon Naomi, Dovrat Ahuva</i>
ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ РЕЗЕКЦИИ ГИГАНТСКОЙ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ САРКОМЫ — <i>Воронов И.А., Бугайков С.Г., Машуков А., Рациборский Д.В., Биленко А.А.</i>	134	SUCCESSFUL RESECTION OF A RETROPERITONEAL GIANT SARCOMA: A CASE REPORT — <i>Voronov Iosif A., Bugaycov Sergey G., Mashukov Artem A., Raciborsky Dmitry V., Bilenko Aleksandr</i>
ПОСДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ Й ПЛАЗМАФЕРЕЗУ В НЕЙРОІНФЕКТОЛОГІЇ — <i>Саєнко Т.Є., Борщов С.П., Шейман Б.С., Осачая О.І., Боярська А.М.</i>	136	COMPLEX USE OF OZONOTHERAPY AND PLASMAPHERESIS IN NEUROINFECTOLOGY — <i>Sayenko T., Borshchov S., Sheiman B., Osachaya O., Boyarska A.</i>
ВИЗНАЧЕННЯ ПРИХОВАНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА АЛЕРГЕННИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КСЕНОБІОТИКІВ ІНТЕГРАТИВНИМИ БІОФІЗИЧНИМИ МЕТОДАМИ — <i>Сіренко О.В., Жуков В.І., Карамушко І.В., Кабардинська Н.Д.</i>	138	DETERMINATION OF THE HIDDEN INTOXICATION AND ALLERGEN XENOBIOTIC PROPERTIES BY INTEGRATIV BIOPHYSICAL METHODS — <i>Sirenko O.V., Zhukov V.I., Karamushko I.V., Kabardinska N.D.</i>
Новости медицины и биологии	141	News of Medicine and Biology
ОБЗОР НОВОСТЕЙ	141	NEWS REVIEW
Анонс	144	Announce
ПРОГРАММА МЕЖДУНАРОДНОГО СИМПОЗИУМА “НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ”	144	PROGRAM OF INTERNATIONAL SYMPOSIUM “NEW DIRECTIONS IN TOXICOLOGICAL RESEARCHES”
Правила для авторов	150	Rules for authors

Наши поздравления!

Our Congratulations!

ВЛАДИМИРУ АЛЕКСАНДРОВИЧУ ЛИСОБЕЮ — 75 ЛЕТ!



Лисобей В.А. родился 16 мая 1935 г. Окончил школу и поступил в Одесский медицинский институт в 1953 г. Одновременно работал на скорой медицинской помощи. В 1959 г. окончил институт по специальности «Санитарно-гигиеническое дело» и направлен в Каланчакскую районную санэпидстанцию Херсонской области главным врачом. Через год переведен в Херсонскую областную санэпидстанцию заведующим эпидемиологическим отделом.

В 1961 г. администрация Одесского НИИ микробиологии и эпидемиологии пригласила Владимира Александровича на работу младшим научным сотрудником лабораторий бруцеллеза, затем - туляремии, где он проводил исследования по разработке бактериальных препаратов, направленных на предупреждение этих инфекций и был одним из волонтеров, испытывавших их на себе. Одновременно он, выполнял канди-

датскую диссертацию, посвященную разработке вакцины против токсичных штаммов кишечной палочки, которую защитил в 1968 г.

Помимо научной работы, с целью организационно-методической помощи практическим органам здравоохранения, Минздрав Украины поручил ему курацию Крыма по эпидемиологическим вопросам. При возникновении эпидемии дизентерии в Евпатории его назначили заведующим эпидотделом Комплексной правительственной комиссии СССР и УССР по ликвидации этой эпидемии. В 1967 г. приказом Минздрава Украины его назначили главным инженером завода бактериальных препаратов, который был структурным подразделением института.

В 1971 г. Лисобей В.А. переведен в Одесский НИИ курортологии, но в связи с возникновением вспышки холеры в Одессе был отозван для работы в Центральном штабе по ликвидации холеры, за работу в котором награжден орденом «Знак Почёта».

В Одесском НИИ курортологии Лисобей В.А. руководил двумя научными направлениями. Первое посвящено «медицинскому зонированию» территорий Украины и Крыма с поиском и исследованием минеральных вод и лечебных грязей. Второе - определению потребности населения Украины в санаторно-курортном лечении. Подтверждением сохранения научной и практической значимости проведенных исследований до настоящего времени стало награждение его в 2003 г. Национальной курортной ассоциацией Российской Федерации почетной медалью «За заслуги в развитии курортного дела».

В институте курортологии, в должностях заведующего научно-организационным отделом и ученого секретаря, он также оказывал научно-методическую помощь практическому здравоохранению, за что был удостоен значка «Отличнику здравоохранения», а за научные исследования ВАК СССР присвоил ему ученое звание «Старшего

научного сотрудника».

В 1982 г., по согласованию между Минздравами СССР и УССР, Лисобей В.А был переведен в Одесский филиал НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР. Активизация деятельности филиала обосновала в 1988 г. решение Госкомитета по науке и технике и Минздрава СССР о реорганизации Одесского филиала во Всесоюзный НИИ гигиены водного транспорта Минздрава СССР, а Лисобей В.А. был назначен заместителем директора института по научной работе. В этой должности он работает по сегодняшний день, хотя институт в 1991 г. был передан Минздраву Украины с изменением названия на Украинский НИИ медицины транспорта.

Его исследования в многочисленных морских плаваниях, почти на всех типах судов, дополненные анализом первичных медицинских данных больниц для моряков всех основных портов СССР, позволили защитить в 1994 г. первую в Украине докторскую диссертацию по двум специальностям: по морской медицине и по социальной гигиене и организации здравоохранения. Диссертация дала новые теоретические и методические основания к решениям правительств СССР и независимой Украины о совершенствовании систем медицинской и социальной помощи морякам и первого всеобъемлющего приказа Минздрава СССР о медико-санитарной помощи на водном транспорте.

Как заместитель директора по научной работе, Лисобей В.А обеспечивает комплексование всех структурных подразделений для достижения новых теоретических и практических результатов и их внедрения в практику здравоохранения. Будучи заместителем директора Сотрудничающего центра ВОЗ по вопросам профессионального здоровья работников транспорта, Владимир Александрович разработал первые предложения Украины к Хартии европейских государств об уменьшении влияния транспорта на здоровье населения и окружающую среду. С 1991 по 1994 год он был заместителем председателя специализированного ученого совета по защите диссертаций при Украинском НИИ медицины транспорта, а с 1997 по 1999 гг. - при НПО «Медицина транспорта». Он является заместителем председателя Комиссии Минздрава Украины по разработке нормативно - методических документов для санэпидслужбы транспорта, заместителем председателя секции «Гигиена труда на транспорте» Проблемной комиссии Минздрава и АМН Украины «Гигиена труда и профзаболевания», членом редакционных коллегий двух научных журналов: «Вестник морской медицины» и «Актуальные проблемы транспортной медицины». Имеет свыше 160 публикаций. В монографии «Заболеваемость работников транспорта» он обобщил исследования последних 20 лет.

Активное участие в общественно-научной деятельности Одесской области и города он осуществляет в качестве члена ученого совета экологического университета при научной библиотеке им. М.Горького.

За научно-практическую деятельность Лисобей В.А. награжден двумя Почетными грамотами Минздрава Украины.

Высокий уровень эрудиции, готовность всегда оказать помощь, подсказать правильные решения, не без элементов здорового юмора, свойственного истинному одесситу, обеспечивают Владимиру Александровичу уважение всех, кто работает и контактирует с ним.

Сотрудники, коллеги, друзья поздравляют юбиляра и желают, чтобы этот день стал началом его дальнейших успехов в служении науке и практике медицины, со свойственной ему увлеченностью и сохранением полного физического, психологического и социального благополучия.

УДК 613.6

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНИКОВ

Пономаренко А.Н.¹, Лисобей В.А.²

¹ Киевская городская санитарно-эпидемиологическая станция

² Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

Ключевые слова: гігієна, транспорт, захворюваність

Железнодорожный транспорт характеризуется различными неблагоприятными для здоровья факторами, которые превышают предельно допустимые уровни. К главным из них можно причислить пыль, шум и вибрацию. Кроме того, имеют место физическое и нервно-эмоциональное перенапряжение, вынужденные неудобные позы. Особенно опасны токсические и токсико-раздражающие воздействия, контакты с аллергенами и канцерогенами. В силу частой и быстрой смены климатогеографических зон при движении транспорта усиливается воздействие неблагоприятных микроклиматических воздействий. Кроме того, на машинистов и их помощников, существенно воздействуют психоэмоциональные перегрузки.

Профессиональный отбор претендентов в профессии, связанные с движением поездов, осуществляется достаточно жестко, особенно в группы машинистов и их помощников. Они являются наиболее важной и ответственной за безопасность движения частью всей эксплуатационной службы железнодорожного транспорта [1].

В эти профессии допускаются практически совершенно здоровые люди. Но в процессе работы у этого контингента развиваются различные заболевания. В конечном итоге это приводит к потере их профессиональной пригодности. Ежегодно врачебно-экспертными комиссиями при обязательном текущем профотборе признаются непригодными для дальнейшей работы в своей профессии 3-4 %

переосвидетельствованных железнодорожников, имеющих большой опыт работы.

По данным литературных источников взаимосвязь общей заболеваемости среди железнодорожников с профессиональными факторами очень высока. Так установлено что лица нервно-эмоционального труда, в первую очередь машинисты и их помощники, по заболеваемости занимают 1 место [2]. У машинистов и их помощников показатель вероятности накопления заболеваний исключительно высок в любой возрастной группе [3].

Основными профессиональными заболеваниями у железнодорожников являются пылевые болезни легких (пневмокониозы и пылевой бронхит), вибрационная болезнь и профессиональная тугоухость.

Далее идут профессиональные болезни опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы, профессиональные интоксикации и профессиональные аллергозы (включая профессиональные аллергодерматозы) [3].

Машинист локомотива (и его помощник) являются ведущими и наиболее ответственными специалистами, от которых во многом зависит бесперебойность и безопасность движения на транспорте. Неблагоприятные для здоровья факторы в данной профессии значительны. Часть из них относится к напряженности труда, часть - к вредным гигиеническим факторам. Работа машиниста имеет целый ряд особенностей. Это работа в самое раз-

ное время суток. Тем самым возможно нарушение биологических суточных ритмов, имеет место нарушение режима питания. Отдых между сменами, хотя и нормируется, но фактически он часто недостаточный и неполноценный. Нередко неполноценен отдых в пунктах оборота (входящий во внерабочее время) [4].

В процессе самой работы имеют место большие психоэмоциональные напряжения, связанные с ведением локомотива (поезда). Возникают острые стрессовые ситуации, индуцируемые ответственностью за жизнь пассажиров и сохранность перевозимых грузов. Работа машиниста - это операторская деятельность в условиях большой загрузки сенсорных систем (в первую очередь зрительной и слуховой), центральной нервной системы в части поступления и переработки информации, выработки решений и их исполнения. Все это в условиях дефицита времени и монотонии. К концу рабочей смены развивается утомление со стороны центральной и вегетативной нервных систем, зрения и слуха. Острые стрессы возникают при наездах или оценки их возможности.

Профессии машиниста локомотива свойственна определенная гиподинамия и вынужденная поза. Из вредных гигиенических факторов существенное влияние оказывают факторы шума, вибрации, инфразвука. На тепловозах есть некоторая загазованность, а на электровозах - слабые электромагнитные поля. В кабины тепловозов поступают отработавшие (выхлопные) газы, содержащие комплекс органических и неорганических токсических веществ. Через неплотности конструкций они попадают в кабины подвижного состава. Уровень токсических веществ в кабине тепловоза обычно не превышает ПДК, однако в туннелях может превысить их в 2 - 15 раз. Напряженность магнитного поля в кабине электровозов переменного тока у пола примерно 6000 А/м, на высоте 2 м-около 300 А/м.

При обследовании локомотивов в рейсах особое внимание уделяется со-

стоянию метеорологического режима в кабинах локомотивов в различное время года. Установлено, что в зимнее время года на рабочих местах машинистов и их помощников имеют место пониженные показатели температуры и относительной влажности воздуха на 4-7 °С и 5-15% соответственно. В летнее время года температура воздуха выше допустимой на 2-3°С, а при высокой температуре наружного воздуха (28-34°С) величина температурного градиента "голова - ноги" составляет 8-12°С. Есть дефекты в искусственном освещении в темное время суток [2].

Типичными профессиональными болезнями у машинистов локомотивов являются: профессиональная тугоухость и вибрационная болезнь.

Уровни шума в кабинах современных локомотивов в октавных полосах на среднегеометрических частотах 63-4000 Гц превышают допустимые на 10-15 дБ, периодически превышая ПДУ на 16-26 дБ.

Вибрации на локомотивах - один из неблагоприятных факторов внешней среды. Как свидетельствуют результаты исследований, частота основных колебаний изменяется от 1,3 до 4 Гц.

Условия труда формируют определенные группы заболеваний. Профессия машиниста предрасполагает к триаде таких заболеваний, как невроты (в терапевтическом понимании), нейроциркуляторная дистония и гипертоническая болезнь. Это естественная этиологическая триада, связанная с психоэмоциональными перегрузками. При этом количество зарегистрированных невротозов и гипертонической болезни увеличивается с возрастом, а нейроциркуляторной дистонии сначала резко возрастает, а затем снижается, и к 50 годам сходит почти к нулю (либо проходит, либо переходит в гипертоническую болезнь).

Клинические наблюдения показывают, что почти у половины машинистов со значительным стажем работы имеются нервно-вегетативные расстройства в

виде влажных ладоней, небольшого мелкого тремора и увеличенной (до размера I - II степени) щитовидной железы. Все это больше относится к состоянию вегетативных расстройств, нежели эндокринной патологии, так как в процессе наблюдения эти лица не переходили в разряд больных тиреотоксикозом.

Ишемическая болезнь сердца у машинистов регистрируется не только не чаще, чем в контрольной группе, но даже реже. Это противоречит большому распространению у них гипертонической болезни и большому психоэмоциональному напряжению. Дело, видимо, в диссимуляции жалоб машинистами, так как диагноз ишемическая болезнь сердца грозит им комиссованием как профессионально непригодных. Дальнейшее изучение этого вопроса было проведено у пенсионеров по возрасту в группе 56 - 60 лет, которым не угрожало комиссование. Оказалось, что ишемическая болезнь сердца (в частности стенокардия) у бывших машинистов чаще, чем в адекватной контрольной группе (у слесарей): стандартизованные по возрасту показатели составили 22,3 и 16,9 соответственно. Тем самым, можно прийти к выводу, что работа машиниста способствует развитию и ишемической болезни сердца.

Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический гастрит у работников локомотивных бригад (ЛБ) возникали не чаще, чем в контрольной группе слесарей. Но протекает язвенная болезнь у первых значительно хуже - чаще отмечаются обострения и осложнения.

Кроме того, изучалось распространение и, некоторых других общих заболеваний. В стандартизованных показателях (у машинистов и в контрольной группе соответственно): артериальная гипотония 1,9 и 1,6; варикозное расширение вен нижних конечностей 1,3 и 1,0; хронический бронхит и пневмосклероз 1,8 и 2,6; хронические воспалительные заболевания ЛОР - органов (хронический тонзиллит и хронический отит) 4,1 и 7,5.

Обращает на себя внимание крайне неравномерное и неупорядоченное распределение рабочего времени по сменам. Повышенная заболеваемость работников ЛБ обуславливает увеличение часов переработки, что еще больше заостряет проблему неупорядоченности рабочих смен. Сопоставление данных о гигиенических факторах производственной среды работников ЛБ с показателями простудной заболеваемости, позволяет установить, что условия труда, вызывающие значительное изменение реактивности организма работников ЛБ, несомненно, могут оказывать существенное влияние на простудную заболеваемость. Чрезмерная нагрузка может рассматриваться в качестве истощающего фактора для ряда физиологических систем, что приводит к снижению резистентности организма и увеличению заболеваемости ОРИ и гриппом.

Поэтому для улучшения условий труда целесообразно упорядочить продолжительность рабочих смен ЛБ с целью более равномерного распределения производственной нагрузки.

Заболеваемость ОРИ в группе ЛБ практически не имеет сезонных колебаний и отличается устойчиво высокими показателями, что заставляет признать условия труда ЛБ преобладающим этиологическим фактором, определяющим снижение резистентности организма [5].

Основными причинами смерти у них являлись: острые сердечно-сосудистые заболевания - 28% (средний возраст умерших 46 лет), травмы и криминальные случаи - 14% (средний возраст 38 лет), онкологическая патология - 11% (средний возраст 44 года). Особо отмечается повышение суицида — 9 % (средний возраст 38 лет).

Профессиональные аспекты общих (в данном случае под этим понимается непрофессиональных) заболеваний у машинистов также заслуживают внимания. Здесь установлено не только влияние профессии на возникновение заболевания, но и на течение, особенности

лечения болезни, нетрудоспособность и профпригодность при ней. Среди важнейших и наиболее разработанных в рассматриваемом плане заболеваний являются болезни сердечно-сосудистой системы, особенно гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца [3].

Многолетний опыт врачебной экспертизы показывает, что состояние здоровья и работоспособность лиц водительских профессий не всегда изменяются параллельно с календарным возрастом. Основной причиной преждевременного списания машинистов локомотивов с поездной работы является не их истинный (биологический возраст) и не уровень работоспособности, а те или иные заболевания, которые могут препятствовать работе в профессии.

С точки зрения безопасности движения возраст выхода на пенсию не может быть жестко фиксированным, а должен определяться состоянием здоровья и работоспособности машиниста при условии выработки необходимого профессионального стажа, который тоже должен быть научно обоснован [6].

Первые признаки снижения профессиональной работоспособности машинистов наблюдается после 45 лет при стаже работы более 21 года [7]. Стаж, при котором наиболее высок риск развития профзаболеваний под влиянием вибрации составляет 10 лет, под влиянием производственного шума 14 лет. Снижение слуховой чувствительности отмечено у машинистов в возрасте 35 лет при стаже 12 лет. Аккомодационная способность глаза сохраняется на высоком уровне у машинистов до 40 лет при стаже до 15 лет. Далее происходит значительное снижение этого показателя у 93% машинистов. Существенное ухудшение функционального состояния сердечно-сосудистой системы отмечается в возрасте 47 лет, при стаже поездной работы 26 лет.

Во всех возрастных группах машинистов отмечено превышение биологического возраста над паспортным [7].

Нашими собственными исследованиями при расчете предложенного нами показателя вероятности накопления заболеваний в зависимости от стажа работы на транспорте показал, что с увеличением продолжительности работы, не зависимо от возраста, увеличивалась опасность накопления заболеваний различных классов. У машинистов и их помощников показатель вероятности заболеваний был исключительно высоким уже и при стаже 0-2 года (0,9), что свидетельствует о необходимости лучшей организации медицинского освидетельствования этой категории работающих и улучшения качества предрейсовых медицинских осмотров локомотивных бригад.

Развитие хронических заболеваний отметили уже в возрасте 16-19 лет, в основном - болезни органов дыхания. В возрастном интервале 20-24 года удельный вес сформированных хронических заболеваний увеличился в 6,9 раза и составил 10,4%. В возрастных интервалах 35-54 года отметили незначительный рост хронических заболеваний и снижение их в возрасте 55-59 и 60 и более лет. Таким образом, основное количество зарегистрированных хронических заболеваний было зарегистрировано в работоспособном возрасте, при этом наибольшее число случаев вегето - сосудистой дистонии зафиксировано в 30-34 года, болезней нервной системы и органов чувств в 45-49 и 50-54 года. Заболевания системы кровообращения начинали формироваться постепенно по мере увеличения возраста. Пик диагностированных хронических заболеваний органов дыхания был в возрасте 20-24 и 25-29 лет. Наибольшее число заболеваний органов пищеварения диагностировано в возрастных интервалах 35-39 и 45-49 лет, заболеваний мочеполовой системы - и кожи и подкожной клетчатки - в 30-34 года, костно-мышечной системы - в 45-49, 50-54 года, травмы и отравления в основном в возрасте 20-25 лет. Пик формирования вегето-сосудистой дистонии зафиксирован при 30-34 и 40-44 годах.

У машинистов и их помощников 53,1% всех хронических заболеваний диагностировано при стаже свыше 20 лет. Следует, однако, отметить, что уже при стаже в 0-2 года у машинистов и их помощников было сформировано 3,5% хронических заболеваний, в основном за счет органов дыхания и органов пищеварения. В стажевом интервале 6-9 лет удельный вес диагностированных хронических заболеваний возрос в 3 раза. При этом наибольшее количество зарегистрированных хронических заболеваний всех классов было в стажевом интервале 20 и более лет.

Анализ показателей активности регуляторных систем показал, что в группе машинистов и их помощников при стаже работы до 5 лет нормальная регуляторная активность была у 42,9 %, функциональное напряжение выявлено у 27,1 %, а перенапряжение - у 13,0 %. При стаже от 6 до 15 лет функциональное напряжение выявлено уже у 35,4 % лиц этой профессии, а перенапряжение - у 28 % обследованных. В группе со стажем более 15 лет перенапряжение выявлено уже у 65,2 % лиц, а нормальная регуляция была лишь у 21,4 % машинистов и их помощников. Таким образом, с увеличением стажа работы прослеживалась достоверная тенденция к перенапряжению активности систем регуляции у машинистов и их помощников. Полученные результаты показали, что с увеличением стажа работы практически в каждой профессиональной группе увеличивалось количество лиц, имевших нарушение процессов регуляции активности регуляторных систем, причем, наибольший рост отмечен в группе машинистов и их помощников - в 5 раз.

В гигиенических исследованиях на железнодорожном транспорте перспективными являются: оптимизация гигиенических характеристик подвижного состава, физиолого-гигиеническое обоснование мероприятий по улучшению условий труда работников, связанных с движением поездов и обслуживающих пути;

комплексная разработка гигиенических норм и правил для объектов железнодорожного транспорта.

Резюмируя результаты многолетних исследований по оценке условий труда на железнодорожном транспорте, следует отметить необходимость комплексного нормирования факторов производственной среды (шума, вибрации, микроклимата и др.) и трудовых нагрузок для дальнейшего совершенствования стандартов безопасности труда, санитарных правил и норм.

Литература

1. Фадеев Г.М. Человек в транспортной среде при интенсивных технологиях. / / Актуальные вопросы железнодорожной медицины. М. 2003-2004. № 6-7, С. 12-15
2. Берёзов В.М., Попов А.А., Грицкевич О.С. К вопросу экспертизы медицинской профпригодности у железнодорожников // Актуальные вопросы железнодорожной медицины. М. 2003-2004. № 6-7, С.38-39
3. Лисобей В.А.. Заболеваемость работников транспорта. Одесса: Черноморье, 2005. – с. 262
4. Цфасман А.З. Железнодорожная клиническая медицина. Профессиональные болезни. М.:РАПС. 2000. 336 с.
5. Каменский Ю.Н., Кирпичников А.Б., Викторов В.С., Тощевиков А. А., Косинский Ю. А. Проблемы льготного пенсионирования работников локомотивных бригад // Гигиена и санитария. – 2000. - №2. – С. 22-24
6. Капцов В.А., Панкова В.Б., Кутовой В.С.. Основные факторы профессионального риска у работников железнодорожного транспорта // Гигиена и санитария. – 2001. - №1. С. 38-43 В.Б.
7. Панкова В.Б., Иванов В.К., Кутовой В.С.. Медико-социальные аспекты снижения риска развития профессиональных заболеваний и производственного травматизма на железнодорожном транспорте // Гигиена и

санитария. – 2001. - №6. С. 33-37

Резюме

ФАКТОРИ ФОРМУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ЗАЛІЗНИЧНИКІВ

Пономаренко А.М., Лісобей В.О.

У статті наведено аналіз даних літератури, які присвячені показникам захворюваності машиністів та їх помічників.

Статистичний аналіз даних свідчить про специфічні особливості формування хронічної професійної та професійно обумовленої патології у залізничників.

Ключові слова: гігієна, транспорт, захворюваність.

Summary

REASONS OF CHRONIC DISEASES FORMATION IN THE WORKERS OF RAILWAY TRANSPORT

Ponomarenko A.N., Lisobey V.A.

The paper presents review of the information, related to morbidity rate of locomotive engineers and their assistants. The processed data confirm specificity features formation of the chronic professional and is professional-caused pathology in given contingent.

Key words: hygiene, transport, morbidity
Вперше вступила до редакції 06.06.2010р.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 159.9:629.7:612.825.8:613.685

К ПРОБЛЕМЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАССТРОЙСТВ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРИЕНТАЦИИ У ВЕРТОЛЕТЧИКОВ В УСЛОВИЯХ ЖАРКО-ВЛАЖНОГО КЛИМАТА

Варус В.И., Швец А.В.

Научно-исследовательский институт проблем военной медицины ВС Украины, г. Ирпень, avshvets@mail.ru

Ключевые слова: вертолетчики, расстройства пространственной ориентации

«Для такой профессии, как летная, полноценное отражение окружающей действительности определяет главное – профессиональную надежность»

В.А.Пономаренко

Введение

Известно, что воздушная среда в ряде случаев подвергает пилотов суровым испытаниям на зрелость и мастерство, не прощая им даже малых ошибок. Внезапное ухудшение погодных условий и видимости в полете, воздействие пилотажных перегрузок, турбулентных возмущений атмосферы в условиях выполнения задач миротворческой операции, нарушения предполетного режима отдыха в ряде случаев вызывают у совершенно здоровых пилотов нарушения сенсорной сферы и восприятия [1, 3, 9, 10, 11]. Наиболее опасной формой этих расстройств является потеря простран-

ственной ориентировки летчика в полете. Другой разновидностью названных состояний может быть возникновение болезни движения в полете.

Указанные состояния могут проявиться в зрительных иллюзиях, искаженном восприятии летчиком направления силы земного тяготения или гравитационной вертикали, расстройстве интеллектуальных функций (способности вести в уме счет времени), нарушении регуляции двигательных навыков (умений избирательно распределять зрительное внимание при контроле параметров полета на дисплеях или выполнять цикл рабочих операций с органами управле-

ния в кабине вертолета) [7, 8, 13].

В самых неблагоприятных случаях эти состояния могут привести к полной беспомощности и несостоятельности пилота эффективно и безопасно управлять летательным аппаратом.

Исследования голландских авиационных врачей (Куиперс, 1990) показали, что 30% летчиков истребительной авиации страны за всю свою жизнь, по крайней мере, однократно испытывали в полете тяжелые нарушения пространственной ориентировки (НПО), причем на каждые 300 000 часов суммарного налета летательных аппаратов этого ведомства регистрировалось одно трагическое происшествие, вызванное непосредственно нарушением пространственной ориентировки пилота. В ВВС и авиации ВМС США в 1980 - 1990 годы на долю нарушений пространственной ориентировки летчиков в полете выпадало 15 – 20% всех летных происшествий класса «А» с гибелью людей и объемами ущерба, превышающего сотни миллионов долларов [13]. Хотя статистические показатели частоты летных происшествий по причине нарушений пространственной ориентировки у пилотов авиации общего назначения США составляют менее 5% всех летных катастроф, реальная частота встречаемости этой причины оценивается экспертами на уровне приблизительно в 15%.

Поскольку из 323 аварий и катастроф в ВВС США за период 1991-2000 г. (табл. 1) более 20% связаны с нарушением пространственной ориентацией (НПО) (Darenpport, 2000) руководство США выделяло более 300 миллионов долларов на исследование проблем разработки

средств противодействующих дезориентации. По оценке специалистов 89% событий НПО в авиации общего назначения имеют фатальный исход (Nail, 1999).

В американских ВВС ВМФ и армии, вместе взятых, уносится в год около 40 жизней (MQ, Qeach, 2000). Cillinghom (1992) отмечал проблему засекречивания происшествий и предположил, что число НПО в ВВС США в 2-3 раза больше, чем сообщает официальная статистика.

Согласно Johnson (2000), показатель происшествий для авиации ВМС США из-за потери пространственной ориентировки может вдвое превышать статистический. В его работе констатируется, что 26 % от общего числа катастроф с человеческими жертвами в три раза больше, чем в происшествиях не связанных с потерей пространственной ориентировки (US Navy, 1991).

Применяемая в иностранной литературе, а также в некоторых российских источниках терминология - «пространственная дезориентация» - не вполне конкретно акцентирует внимание на проблеме, существующей в авиации с тех пор, как начались полеты в облаках и ночью. Пространственная дезориентация, это узкая часть общей проблемы, называемой: «Потеря пространственной ориентировки летчиком в полете» и ведущей к потере управления летательным аппаратом.

В авиационной психофизиологии наиболее распространенным и общепринятым определением нарушения пространственной ориентировки пилота в полете является характеристика врача-летчика Кента Гиллингема (1992), описавшего названный синдром как “ошибочное ощущение

летчиком своего пространственного положения и движения относительно плоскости земной поверхности”. Нарушение простран-

Количество происшествий класса А и G-LOC за период 1991-2000 г. (из Darenpport, 2000)

Всего	%, связанный с G-LOC потерей сознания при маневрах		%, связанный с пространственной дезориентацией
Происшествия	323	3,5 %	20,2 %
Расходы, \$	5,5 млрд.	174 млрд.	1,4 млрд.
Смертность	310	2,5 %	19,4 %

Таблица 1

ственной ориентировки это такое состояние человека, когда одна или обе анализаторные системы выдают субъективно-ложную информацию о положении и перемещении окружающей среды и человек начинает верить этой информации. Последствия потери пространственной ориентировки для пассивного наблюдателя событий ограничивают или исключают возможность его передвижения. Для активного оператора, управляющего объектом (например, автомобилем или самолетом), потеря пространственной ориентировки ведет к потере управления объектом из-за отсутствия базы – системы координат, для выработки правильных действий по его управлению.

Эти и многие другие случаи обуславливают актуальность исследования данной проблемы у пилотов-миротворцев.

Целью данной работы является обнаружение особенностей причин возникновения иллюзий у вертолетчиков украинского миротворческого контингента для разработки мероприятий по медицинскому обеспечению полетов в условиях Либерии.

Материалы и методы исследования

В качестве исследуемых была выбрана группа вертолетчиков-миротворцев (80 мужчин возрастом 26-37 лет), принимающих участие в операциях по поддержанию мира в Либерии.

Для выявления НПО был проведен анкетный опрос по разработанной специальной анкете, основанной на общепринятом опроснике (Accident summary form, США [13]) с дополнениями [14], а также вопросом о влиянии антималярийных препаратов на расстройство ориентирования в пространстве. Исследования проводились на базе Военно-медицинского клинического центра Центрального региона МО Украины (г. Винница).

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде чем приступить к рассмотрению процесса восприятия летчиком в

полете своего положения и характера перемещения в пространстве, необходимо определить: кем является летчик и сами условия, в которых летчик выполняет процесс пилотирования.

Летчик в полете, находясь внутри сложной динамической системы и выполняя управление ею в трехмерном пространстве при ограниченном ресурсе времени, является «активным оператором с ограниченным ресурсом времени». Поэтому он для безопасного выполнения полета должен воспринимать, и воспринимает перемещение управляемого объекта – летательного аппарата, и перемещение самого себя, находящегося в самолете, относительно неподвижной окружающей среды.

Для сравнения: пассажир в полете является: «пассивным наблюдателем с неограниченным ресурсом времени». Штурман летательного аппарата или летчик в автоматизированном полете, являются «активными наблюдателями с ограниченным ресурсом времени» или «активными наблюдателями с неограниченным ресурсом времени».

Хотя надежные визуальные ориентиры пространственного положения летательного аппарата, наблюдаемые периферическим полем зрения пилота, обычно снимают иллюзорные ощущения, вызванные вестибулярными и другими неинструментальными стимуляциями, этот механизм защиты не может компенсировать полностью ухудшение условий видимости на борту летательного аппарата. В этих условиях у пилотов обычно возникают комбинированные глазовестибулярные расстройства пространственной ориентировки, именуемые окулогиральными иллюзиями при воздействии угловых ускорений и окулогравическими иллюзиями – при воздействии линейных ускорений, при которых наступает суммация визуальных и вестибулярных обманов чувств.

Причины НПО разнообразны и включают в себя расстройства ряда сен-

сорных и перцептивных систем, а также интеллектуальных и двигательных функций пилота. Источником большинства иллюзий пространственного положения являются ошибочная интерпретация психикой пилота зрительных, вестибулярных и телесных сигналов-раздражителей.

Вместе с тем, на надежность профессиональной деятельности летчика в условиях миротворческой миссии влияет целый ряд факторов внешней среды: сложные метеорологические условия, жарко-влажный климат и т.д.

В таких условиях полеты происходят с ограниченной видимостью наземных ориентиров. Пилотирование вертолета в сложных метеорологических условиях осуществляется по правилам полетов по приборам. Полет по приборам вне видимости естественного горизонта и земных ориентиров (в облаках, тумане, во время дождя) характеризуют следующие основные особенности:

- опосредованность информации о пространственном положении воздушного судна и режиме полета;
- сложность пространственной ориентировки и высокое нервно-эмоциональное напряжение;
- возможность возникновения иллюзий в связи с нарушением пространственной ориентировки;

- опасность быстрого изменения метеорологической обстановки.

Процесс акклиматизации и реакклиматизации организма пилотов при выполнении этих полетов протекает неодинаково. Это обстоятельство необходимо учитывать при их медицинском обеспечении, так как воздействие высокой температуры приводит к нарушению процесса терморегуляции организма, что может вызывать у лиц летного состава:

- потерю воды, нарушение водно-электролитного баланса и перегревание;
- снижение профессиональной работоспособности в начальный период акклиматизации и реакклиматизации;
- понижение физической работоспособности, нарушение сна, ухудшение аппетита, быструю утомляемость.

В процессе проведения исследований были выявлены и проанализированы некоторые причины возникновения иллюзий согласно существующей классификации, представленной в публикации (Коваленко П.А., Пономаренко В.А., Чунтул А.В., 2007) [4].

Внутри этих классов причин наибольший удельный вес занимает класс причин, связанных с особенностями деятельности вертолетчиков. На втором месте выступают личностные причины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что именно решение проблем человеческого фактора является основным путем профилактики иллюзий полета (рис. 1).

В связи с таким распределением причин было проведено более детальное исследование

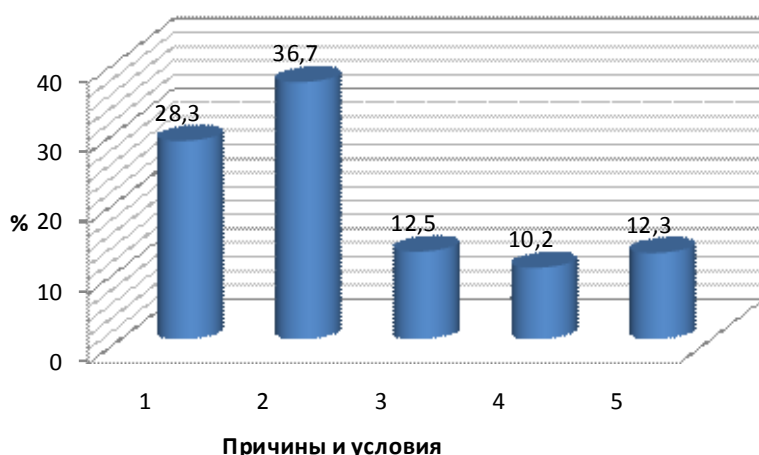


Рис. 1. Расчетный удельный вес классов причин и условий возникновения иллюзий полета: 1 – личностные; 2 – деятельностные (напряженность труда и эргономика); 3 – метеорологические; 4 – медико-физиологические; 5 – экологические.



Рис. 2. Составляющие информационного фактора, которые влияют на профессиональную деятельность миротворцев

вание действия информационного фактора на качество выполнения служебных обязанностей летчиков. Так, было установлено существование достаточно сложной его структуры (оценка разных его компонентов, предложенных В.А. Бодровым [2] по 100 бальной шкале представлена на рис. 2).

Многие из миротворцев оценивали влияние компонентов этого фактора как «значительное». Как видно, наиболее значащими были: выход из строя технических средств, опасность служебных ситуаций, неопределенность и непредсказуемость этих ситуаций. Некоторые из них нельзя исключить, некоторые можно ослабить.

Метеорологический фактор в условиях Африканского континента является также одним из ведущих факторов возникновения иллюзий у вертолетчиков.

При полетах в простых метеоусловиях (ПМУ), которые характеризуются визуальной видимостью из кабины летательного аппарата естественных ориен-

тиров пространственной ориентировки - линии естественного горизонта, земли, облаков летчик успешно справляется с задачей определения истинных координат по горизонтали и вертикали, умозрительно видит свое положение в этой системе координат. Взаимодействие «летчик - самолет - среда» обычное (рис 3.А) В таких условиях, как правило, потери пространственной ориентировки с дальнейшей потерей управления самолетом не происходит.

В сложных метеоусловиях (СМУ), которые характеризуются отсутствием визуальной видимости естественных ориентиров: линии горизонта, земли, облаков, что встречалось при выполнении задач миротворческой операции (полеты в облаках днем и ночью, полеты над морем, или полеты ночью над безлюдной местностью), периферическое зрение пилота выключено из системы ведения подсознательно-правильной пространственной ориентировки.

В этих условиях летчик сохраняет

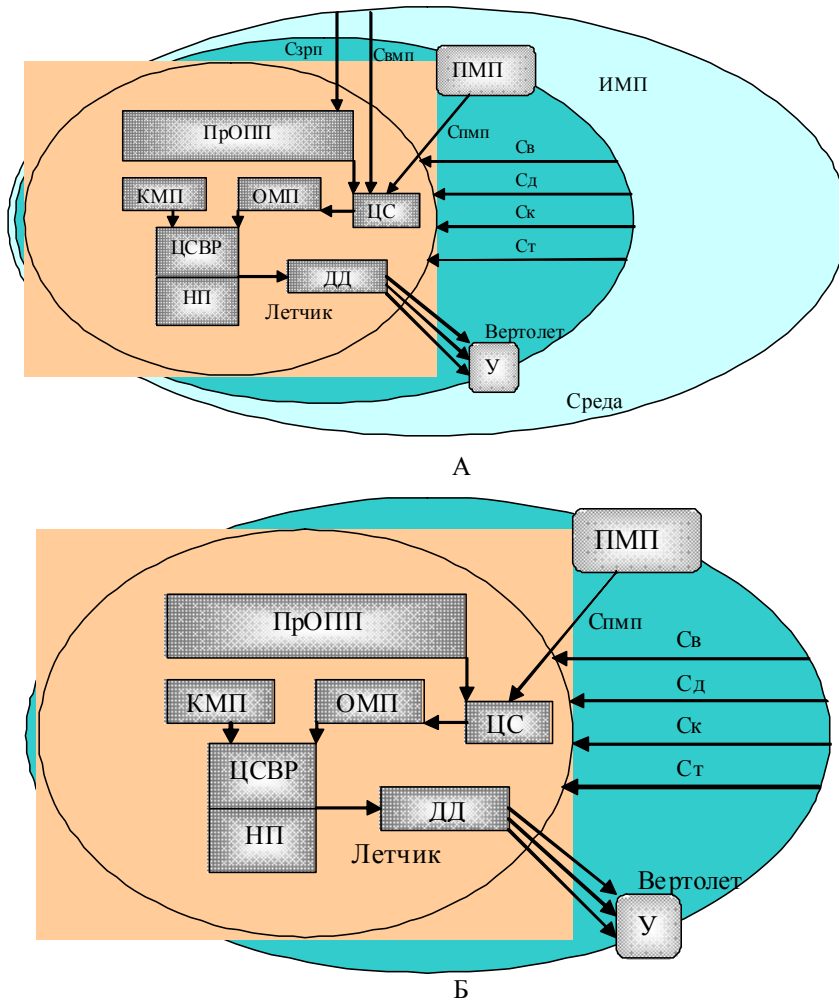


Рис. 3. Схема взаимодействия «летчик - вертолет - среда» в ПМУ (А), в СМУ (Б); ИМП – информационная модель полета; ПМП – приборная модель полета; Сзмпп – зрительный сигнал восприятия приборной модели полета; Сзмпп - зрительный сигнал восприятия естественной окружающей среды; ПрОПП – пространственный образ положения и перемещения летчика; ЦС – центр согласования; ОМП – оперативная модель полета; КМП – концептуальная модель полета; ЦСВР – центр сравнения и выработки решения; НП – навыки пилотирования; У – рычаги управления вертолетом; ДД – двигательные действия по управлению вертолетом; Сзрп – сигнал восприятия периферическим зрением окружающей среды; Спо – результирующий сигнал пространственной ориентировки; Св, Сд, Ск, Ст – сигналы: вестибулярный, двигательный, кожный, тактильный.

(не ведет) пространственную ориентировку сознательно, умозрительно представляя положение и перемещение окружающей среды, в противовес ложным подсознательным сигналам внутренней анализаторной системы (рис 3.Б).

При полетах в СМУ существует предел восприятия и переработки информации, даже для самого высоко подготовленного летчика. Может наступить момент, когда летчик начинает верить этим ложным подсознательным ощущениям, то есть выстраивает умозрительно ложную систему координат.

Таким образом, летчик выполняет управление летательным аппаратом, опираясь на ложные ощущения о положении окружающей среды. Как правило, это приводит к потере управления летательным аппаратом и, далее, к катастрофе. По данным исследований авторов более 400 аварий и катастроф, произошедших за последние 30 лет, около 20% катастроф, происходящих по причине потери пространственной ориентировки, произошли во время полетов в СМУ [11].

Наиболее частыми разновидностями иллюзий искаженного градиента освещенности зрительного поля, провоцирующими зрительные иллюзии у миротворцев, являются: полет над вод-

ной поверхностью в направлении облачного фронта при низких углах возвышения солнца над линией естественного горизонта, когда в отличие от освещенного зеркала воды облачным покровом затемнен небосвод и полет в облаках при низких углах возвышения солнца относительно линии того же горизонта с выраженным нарушением градиента освещенности, когда также затемнена верхняя часть небосвода.

При опросе вертолетчиков украинского миротворческого контингента установлено, что наиболее часто встречае-

мыми у них иллюзиями были:

- ощущение большей освещенности или затененности предметов относительно реальной;
- ощущение зависания вертолета при его движении преимущественно в вертикальном направлении и наоборот;
- ощущение изменения (уменьшения) объема пространства кабины;
- более близкое ощущение расстояния до земли в лесной местности.

Достаточно интересные факты по-

лучены от летчиков, принимавших противомаларийные препараты. Так, 10% вертолетчиков, принимавших «фансидар», на фоне изменения функционального состояния своего организма отмечали появление визуальных иллюзий, характеризующихся сосредоточением на двух различных предметах, восприятия удлинения рук, ощущения парения в воздушном пространстве при совершении виража. Эти эпизоды у некоторых сопровождались кратковременными паническими или депрессивными расстройствами. Данные явления исчезали при самосто-

Таблица 2

Мероприятия по медицинскому обеспечению полетов в сложных метеорологических условиях жарко-влажного климата

МЕРОПРИЯТИЯ
➤ выявление лиц летного состава, у которых в полете возникают иллюзии, с целью установления причин их появления и способов устранения;
➤ качественное проведение врачебно-летной экспертизы, в процессе которой оцениваются функции зрительного и вестибулярного анализаторов, осуществляющих наряду с другими анализаторами пространственную ориентировку;
➤ отстранение от полетов членов экипажей с острыми или обострениями хронических заболеваний с целью профилактики нарушений пространственной ориентировки;
➤ проведение внеочередного медицинского освидетельствования лиц летного состава, направляемых на работу в условиях жаркого климата на срок более трех (шести) месяцев (выполнение эпизодических полетов в районы с жарким климатом не требует внеочередного освидетельствования во ВЛЭ);
➤ определение пригодности пилотов по состоянию здоровья выполнять профессиональную деятельность в условиях жаркого климата с учетом медицинских противопоказаний, установленных нормативным документом по медицинскому освидетельствованию авиационного персонала;
➤ проведение занятий с лицами летного состава по особенностям пространственной ориентировки в сложных метеорологических условиях, причинам возникновения иллюзий в полете и способам их устранения (изменение позы, напряжение мышц, энергичное движение головой и др.);
➤ выработка у пилотов спокойного отношения к возникновению иллюзий, доверия к показаниям приборов, необходимости действовать в сложной ситуации только на основании показаний приборов, исключая собственные ощущения.
➤ снижение неблагоприятного воздействия жаркого климата на организм пилотов (защита от интенсивной солнечной инсоляции при пребывании на аэродроме, создание оптимального температурного режима в рабочих помещениях и местах отдыха членов экипажей, оборудование их кондиционерами, обеспечение охлажденной питьевой водой, выполнение полетов при высокой температуре воздуха преимущественно в утренние и вечерние часы);
➤ обучение членов экипажа воздушного судна правилам поведения в условиях жаркого климата (соблюдение питьевого режима; прием витаминов, адаптогенов и микроэлементов; ношение одежды, предохраняющей от избыточного тепла; использование водных процедур и отдыха в помещениях с кондиционерами для нормализации теплового состояния, повышение устойчивости организма к действию неблагоприятных климатических факторов).

ятельной отмене приема препарата. Возможно поэтому, многие пилоты отказывались от дальнейшего его приема.

Швейцарские исследователи заметили подобное действие у другого препарата - Mefloquine (Lariam), которое сопровождалось выраженными пролонгированными иллюзорными расстройствами человека [9].

Поскольку в известных общепринятых классификациях фармакологически обусловленных иллюзий не отмечается [4], считаем целесообразным предложить ввести данный вид иллюзорных расстройств.

В заключение данной работы, в виде рекомендаций, предлагаем также проведение профилактических мероприятий по медицинскому обеспечению полетов в условиях Африканского континента (Либерия, Сьерра-Леоне и т.д.) для повышения надежности функционирования такой эргономической системы как «летчик-вертолет-среда» (табл. 2).

Таким образом, рассмотренная в данной работе проблема возникновения иллюзий у вертолетчиков украинского миротворческого контингента, провоцируемая воздействием экстремальных факторов полета и неблагоприятных метеословий, приводящая к значительному снижению их работоспособности, безопасности и эффективности пилотирования, несомненно, требует дальнейшего более тщательного изучения.

Выводы

1. Выявлены и охарактеризованы наиболее значимые причины возникновения иллюзорных расстройств у вертолетчиков украинского миротворческого контингента в Либерии.
2. Детально исследованы влияния сложных метеорологических условий и компонентов информационного фактора на качество профессиональной деятельности вертолетчиков с точки зрения генезиса нарушений пространственной ориентации пилотов.

3. Предложены мероприятия по медицинскому обеспечению полетов в сложных метеорологических условиях жарко-влажного климата, а также дополнения к существующей классификации иллюзий, связанные с приемом противомаларийных препаратов.

Литература

1. *Авиационная медицина: (Руководство) / под ред. Н.И. Рудного, П.Б. Васильева, С.А. Гозулова. - М.: Медицина, 1986. - 580 с.*
2. *Бодров В.А., Орлов В.Я. Психология и надежность: человек в системе управления техникой. - М.: изд. ИП РАН, 1998. - 288 с.*
3. *Завалова Н.Д., Ломов Б.Ф., Пономаренко В.А. Образ в системе психической регуляции деятельности. - М.: Наука, 1986. - 174с.*
4. *Коваленко П.А., Пономаренко В.А., Чунтул А.В. Учение об иллюзиях полета: Основы авиационной делиалогии. - М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2007. - 461 с.*
5. *Платонов К.К. Психология летного труда. - М.: Воениздат МОСССР, 1960. - 351 с.*
6. *Платонов К.К., Гольдштейн Б.М. Основы авиационной психологии Учеб. для сред. спец. учеб. заведений гражданской авиации. М.: Транспорт, 1987. - 222 с.*
7. *Чунтул А.В., Пономаренко В.А., Овчаров В.Е., Артемов В.Н., Спицин Т.Н. Надежность экипажа вертолета при полетах в условиях ограниченной видимости. - М.: 1999. - 142 с.*
8. *Чунтул А.В., Шалимов П.В. О роли иллюзий у летчиков вертолетов и обеспечение безопасности полетов / / В кн.: Медицинские проблемы безопасности полетов и врачебно-летная экспертиза. -М.: МАП СССР, 1991. - с. 74-76.*
9. *Francois-Xavier Borruat, Bernard Nater, Luc Robyn, Blaise Genton Prolonged*

- Visual Illusions Induced by Mefloquine (Lariam®): A Case Report // J Travel Med. – 2001. – №.8. – P. 148–149.
10. *Gibb, R.W.* Visual spatial disorientation: Re-visiting the black hole illusion. // Aviation Space and Environmental Medicine. – 2007. – Vol. 78. – P. 801–808.
 11. *Previc, F.H., & Ercoline, W.R.* Spatial disorientation in aviation. / In F.H. Previc & W.R. Ercoline (Eds.) // Progress in Astronautics and Aeronautics. – 2004. – Vol. 203. Reston, VA: American Institute of Aeronautics and Astronautics.
 12. *Scott, J.J., & Gray, R.* Comparison of visual, auditory and tactile warnings for rear-end collision prevention in driving // Human Factors. – 2008. – Vol. 50. – P. 264-275.
 13. Spatial Disorientation: A Survey of U.S. Army Helicopter Accidents 1987 -1992 / By *Simon J. Durnford, John S. Crowley, Norberto R. Rosado, Jennifer Harper and Shannon DeRoche* // Aircrew Health and Performance Division. – June 1995, USAARL Report № 95-25. – 42 p.
 14. *Wg. Cdr. Sanjiv Sharma, Gp. Cap. Deepak Gaur, Wg. Cdr. Anupam Agarwal, Wg. Cdr. Rajat Baijal* Ground based Spatial Disorientation Counter Measure training: An approach to training for Indian Air Force // Ind. J. Aerospace Med. – 2008. – Vol.52, №2. – P. 27-34.

Резюме

ДО ПРОБЛЕМИ ВИНИКНЕННЯ РОЗЛАДІВ ПРОСТОРОВОЇ ОРІЄНТАЦІЇ У ВЕРТОЛЬОТЧИКІВ В УМОВАХ ЖАРКО-ВОЛОГОГО КЛІМАТУ

Варус В.І., Швець А.В.

У даній роботі виявлені й охарактеризовані найбільш значимі причини виникнення ілюзій у вертольотчиків в умо-

вах жарко-вологого клімату Африканського континенту. Детально досліджені вплив складних метеорологічних умов і компонентів інформаційного чинника на якість професійної діяльності вертольотчиків як причини порушень просторової орієнтації пілотів. Запропоновано заходи щодо медичного забезпечення польотів у складних метеорологічних умовах жарко-вологого клімату, а також доповнення до існуючої класифікації ілюзій, пов'язані із прийомом протималарійних препаратів.

Ключові слова: надійність професійної діяльності, ілюзії, порушення просторової орієнтації, складні метеорологічні умови

Summary

TO THE PROBLEM OF SPATIAL ORIENTATION DISORDERS' OCCURRENCE AT HELICOPTER PILOTS IN THE HOT-DAMP CLIMATE CONDITIONS

Varus V., Shvets A.

In the article the most impotent reasons of illusions occurrence in hot-damp climate conditions of Africa have been revealed and characterized. The influences of complex meteorological conditions and details components of the information factor on quality of professional activity helicopter pilots as reasons of infringements of their spatial orientation have been investigated. The measures on medical safeguarding of flights in difficult meteorological conditions of a hot - damp climate, and also addition to existing classification of illusions connected with reception drugs against plasmodium have been offered.

Key words: occupation activity reliability, illusions, spatial orientation disorders, hard meteorological conditions

Впервые поступила в редакцию 07.06.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 613.6+613.62:669.15-192/194 (477.63)

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УСЛОВИЙ ТРУДА И ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МАШИНИСТОВ ТЕПЛОВЗОВ ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОГО ЦЕХА

Ткач Л.А.¹, Рыженко С.А.², Лысый А.Е.¹, Вайнер Е.П.², Грузин И.И.¹, Шевченко А.А.¹, Яковец Н.Ф.¹, Ковальский А.И.¹, Стужук В.В.³

¹Криворожская городская санэпидстанция, г. Кривой Рог

²Днепропетровская областная санэпидстанция, г. Днепропетровск

³Поликлиника №2 ООО «Медиком», г. Кривой Рог

Ключевые слова: условия труда, профессиональная заболеваемость, машинист тепловоза.

Введение

Железнодорожный транспорт (ЖДТ) относится к числу отраслей народного хозяйства, в которых особо остро ощущается специфичность труда и его повышенная опасность. Факторы производственной среды (ФПС) на рабочих местах работников ЖДТ разнообразны по своей природе и интенсивности воздействия на организм, что требует особого подхода при решении задач физиолого-гигиенической оценки условий труда (УТ), а также вопросов, касающихся профессиональной заболеваемости (ПЗ) и состояния здоровья этих категорий рабочих, вопросов их медико-профилактического обслуживания [1].

По результатам гигиенической аттестации рабочих мест ЖДТ, 41% рабочих мест не отвечает требованиям санитарных норм и правил (СНиП). При этом 30% железнодорожников работают во вредных и опасных УТ [2]. Большинство работников ЖДТ подвергаются воздействию вредных и опасных ФПС, таких как шум, вибрация, тяжесть и напряженность труда, промышленная пыль (ПП) [3].

Наиболее значимыми неблагоприятными ФПС для основных специфических профессиональных групп являются шум и общая вибрация на фоне эмоционально напряженного трудового процесса. В различных группах шум и общая вибрация, в зависимости от превышения предельно допустимых уровней (ПДУ), оцениваются как 3-й класс вредности УТ

1-й, 2-й и 3-й степени, т.е. 3.1., 3.2., 3.3. [4].

Машинисты локомотивов, в т.ч. машинисты тепловозов (МТ), являются ведущими и наиболее ответственными специалистами, от которых во многом зависит бесперебойность и безопасность движения на ЖДТ. Работа МТ – это нагрузочная управляющая, операторская деятельность в условиях большой загрузки сенсорных систем (в первую очередь зрительной и слуховой), центральной нервной системы в части поступления и переработки информации, выработки решений и их исполнения. Все это в условиях дефицита времени и монотонии. К концу рабочей смены развивается утомление со стороны центральной и вегетативной нервной системы, зрения и слуха. Профессии МТ свойственна определенная гиподинамия. Имеет место вынужденная рабочая поза.

Существенными вредными ФПС являются шум и вибрация. Как свидетельствуют результаты исследований [5], уровни шума в кабинах современных локомотивов в октавных полосах на среднегеометрических частотах 63-4000 Гц превышают допустимые на 10-15 дБ, периодически превышая ПДУ на 16-26 дБ. Частота основных колебаний виброускорения, по данным авторов, изменяется от 1,3 до 4 Гц. Как следствие, классическими ПЗ у МТ являются профессиональная тугоухость и вибрационная болезнь (ВБ).

При изучении шума и вибрации В.В. Мухиным и соавт. [1] установлено, что на рабочих местах МТ – как при ровном ходе, как и при маневровых работах – уровни шума в октавных полосах частот не превышали ПДУ. Эквивалентный уровень звука достигал 75 дБА, что не превышает нормируемые значения. По спектру вибрации среднечастотная максимум энергии приходится на частоты 16, 31,5, 63 Гц.

Кроме отмеченных вредных ФПС, следует выделить еще и воздействие инфразвука. Наряду с этим, на тепловозах определяется некоторая загазованность: в кабины тепловозов поступают отработанные (выхлопные) газы, содержащие комплекс органических и неорганических токсических веществ [5].

Согласно [6], труд МТ по тяжести (фиксированная неудобная поза 55% рабочего времени) и напряженности (длительность сосредоточения внимания 80% от продолжительности рабочего времени, ответственность за безопасность других лиц) трудового процесса относится к III классу 2-й степени.

Изучение УТ на рабочем месте МТ ТЭМ-2У в кабине показало [1], что температура воздуха в теплый период года составила в среднем 25,7°С, относительная влажность – 82%, что превышало допустимые нормы для соответствующей категории тяжести труда на 17% при скорости движения воздуха равной 0,23 м/с. В холодный период года среднесменная температура на рабочем месте МТ в кабине составляла 16,1°С, относительная влажность – 80,7% при скорости движения воздуха, достигающей 0,33 м/с, что ниже допустимых норм по температурному фактору и превышает допустимые показатели по относительной влажности и скорости движения воздуха. Аналогичные микроклиматические условия наблюдались на рабочем месте помощника МТ и составили 16,1°С, 80,7% и 0,34 м/с соответственно, для легкой категории работ (1б) [7]. Таким образом, по мнению В.В. Мухина и соавт., труд МТ

следует считать с вредными УТ по микроклиматическим показателям [1].

Следовательно, труд МТ является вредным и опасным, при котором, вследствие нарушения СНиП, возможно воздействие опасных и вредных ФПС в значительных, превышающих гигиенические нормативы, и психофизиологических факторов трудовой деятельности, вызывающих функциональные изменения организма, которые могут привести к стойкому снижению работоспособности или нарушению здоровья работающих, а также к заболеваниям с временной утратой трудоспособности и, в отдельных случаях, к появлению признаков или лёгких форм ПЗ.

Поэтому для обоснования путей повышения работоспособности и укрепления здоровья работников ЖДТ необходимо дальнейшее углубленное изучение УТ и влияния их на формирование психоэмоционального стресса и заболеваемости, выявление психофизических показателей профессиональной надежности [8].

Цель работы состоит в изучении УТ и состояния ПЗ среди МТ железнодорожного цеха (ЖДЦ) крупнейшего металлургического предприятия – ОАО «Арселор-Миттал Кривой Рог» (бывший металлургический комбинат «Криворожсталь» – КМК) и разработка оздоровительных мероприятий. Работа дополняет предыдущие исследования [9].

Материалы и методы

Оценка УТ МТ выполнена в соответствии с требованиями Руководства [10]. Проведены лабораторно-инструментальные исследования ведущих производственных вредностей (показателей шума и вибрации; содержание в воздухе рабочей зоны ПП и окиси углерода) на рабочих местах МТ во время выполнения основных производственных операций.

Измерение регламентированных параметров микроклимата осуществлялось на постоянных рабочих местах МТ ТЭ-3, 2ТЭ-116, ЧМЭ-3. Постоянным рабо-

чим местом была кабина ТЗ. Осуществлялись измерения параметров микроклимата на активных участках перемещения во время перевозки грузов в холодный и теплый периоды года.

Анализ уровня и структуры ПЗ среди МТ ЖДЦ КМК проводили по данным Управления здравоохранения горисполкома, а также базы данных АИС «Профзаболеваемость» МОЗ Украины за период с 1995 по 2009 г. Полученные материалы обрабатывались с помощью общепринятых статистических методов.

Результаты и их обсуждение

Исследования акустической обстановки на рабочих местах МТ при выполнении различных технологических операций (во время вывоза обрезки, вывоза чугуна, вывоза плавки, при перевозке пустых вагонов) показали, что фактические уровни шума на изученных рабочих местах в октавных полосах частот не превышали ПДУ. Эквивалентный уровень звука достигал 75 дБА, не превышая нормируемые значения. Наши результаты согласуются с данными работы В.В. Мухина и соавт. [1].

В то же время, наши данные отличаются от результатов наблюдений А.А. Жижневской и В.А. Лисобей, где исследованные уровни шума в кабинах современных локомотивов превышают допустимые на 10-15 дБ, периодически превышая ПДУ на 16-26 дБ [5].

Однако, как свидетельствуют литературные данные [11], приобретает важную значимость тот факт, что шум, являясь информационной помехой для высшей нервной деятельности, оказывает неблагоприятное влияние на протекание нервных процессов и способствует развитию утомления. В соответствии с теорией биологической эквивалентности эффектов влияния шума и нервной нагрузки, шум увеличивает напряжение физиологических функций в процессе труда и снижает работоспособность организма. Среди многочисленных проявлений неблагоприятного воздействия шума

на организм исследователи выделяют снижение разборчивости речи, неприятные ощущения, развитие утомления и снижение производительности труда, появление шумовой патологии.

Анализируя заболеваемость людей, профессионально связанных с воздействием шума, можно утверждать, что шум, при определенных условиях, становится причиной временной нетрудоспособности. Среди многообразных проявлений шумовой патологии ведущим клиническим признаком является медленно прогрессирующее снижение слуха по типу нейросенсорной тугоухости. Развитие профессиональной тугоухости возможно у работающих в условиях труда класса 3.1.

Как отмечают В.Б. Панкова и соавт., наибольший риск развития профессиональной тугоухости имеют МТ со стажем работы в профессии более 14 лет, с наибольшим риском в классе условий труда 3.1- 3.3 [4].

Измерения уровня вибрации производилось на сиденьи тепловоза в октавных полосах частот на рабочих местах МТ во время управления локомотивом. Гигиенические исследования показали, что уровни виброскорости не превышают нормируемые показатели. По спектру вибрации среднечастотная максимум энергии приходится на частоты 16, 31,5, 63 Гц, что согласуется с данными работы В.В. Мухина и соавт. [1].

Вибрация, как известно, является фактором, обладающим значительной биологической активностью. Длительное воздействие вибрации, сочетающееся с комплексом неблагоприятных ФПС, приводит к стойким патологическим нарушениям в организме работающих и развитию ВБ. Риск развития ВБ среди МТ, по мнению ряда исследователей, нарастает при стаже более 10 лет.

ПП достаточно распространенный опасный и вредный ФПС. Многими исследованиями доказано, что ПП может оказывать фиброгенное, токсическое,

раздражающее, аллергенное, канцерогенное, радиоактивное, фотосенсибилизирующее действие. Установлено, что потенциальная опасность риска развития ПЗ от воздействия фиброгенной пыли нарастает с увеличением выраженности (интенсивности) пылевого фактора, т.е. с утяжелением класса УТ и стажа работы.

Результаты наших исследований запылённости на рабочем месте МТ при выполнении различных технологических операций представлены в табл.1. Как видно с данных таблицы, значительные превышения концентраций ПП в воздухе рабочей зоны МТ отмечаются при выполнении отдельных производственных операций (выбивка агломерата, перевозка кокса), содержание ПП при которых превышает значения ПДК в 2-3 раза [7].

Анализ содержания в воздухе рабочей зоны окиси углерода [12] показал (табл. 1), что концентрации данного токсического

фактору «рабочая поза»), по напряженности – к мало напряженной (по фактору «эмоциональное и интеллектуальное напряжение»). Установлено также, что труд МТ следует считать с вредными УТ по микроклиматическим показателям. Это согласуется с результатами исследований других авторов [1].

Негативное влияние УТ на рабочих местах, как известно, характеризуется наличием случаев ПЗ среди работающих. Проведённый нами анализ ПЗ МТ ЖДЦ КМК за изучаемый период позволил установить (рис. 1), что наиболее часто (в 69,27% случаев) регистрировалась такая нозологическая форма, как хронический пылевой бронхит, с сопутствующими болезнями (дыхательная недостаточность, эмфизема лёгких). ВБ установлена в 7,66% анализируемой заболеваемости. Случаев профессиональной нейросенсорной тугоухости не выявлено.

Таблица 1

Содержание промышленной пыли и окиси углерода в воздухе рабочей зоны машинистов тепловозов железнодорожного цеха КМК

№ п/п	Выполняемые технологические операции	Результаты исследования	
		Содержание пыли, мг/м ³	Содержание окиси углерода, мг/м ³
1	Маневровые работы	3,1	1,0-2,0
2	Производственно-восстановительные работы	3,2	3,0
3	Перевозка агломерата	5,7	3,0
4	Выбивка агломерата	14,7	4,2
5	Перевозка плавки	2,2	1,8
6	Перевозка шихты	4,6-5,5	3,2
8	Перевозка пустых вагонов	5,0	2,0-3,7
9	Перевозка кокса	2,5-27,2	1,7-6,9
	ПДК, мг/м ³	6,0	20,0

сического вещества на основных рабочих местах МТ не превышают ПДК, согласно ГОСТ 12.1.005-88 [7], и в целом меньше нормируемых величин в 5-6 раз.

В соответствии с требованиями Руководства [10], общую оценку УТ на рабочих местах МТ устанавливали по наиболее высокому классу и степени вредности. Нашими исследованиями подтверждено, что, согласно гигиенической классификации труда [6], труд МТ относится, по энергетическим затратам, к средней тяжести (1-я категория по

Полученные нами данные значительно отличаются от результатов исследований В.Б. Панкова и соавт. [3], где ведущей профессиональной патологией среди МТ является нейросенсорная тугоухость (49,2%), а «пылевые» заболевания органов дыхания наблюдаются на втором месте (19,0%). В то же время, наши данные по ряду позиций совпадают с данными работы А.А. Жижневской и В.А. Лисобя [5], в которой авторами названы основными ПЗ у аналогичной профессиональной группы пылевые болезни легких (пневмокониозы и хронический пылевой бронхит) и ВБ.

Представляет интерес оценка уровня изучаемой заболеваемости в зависимости от стажа и возраста работающих. Распределение МТ с пылевым бронхитом профессиональной этиологии по стажу

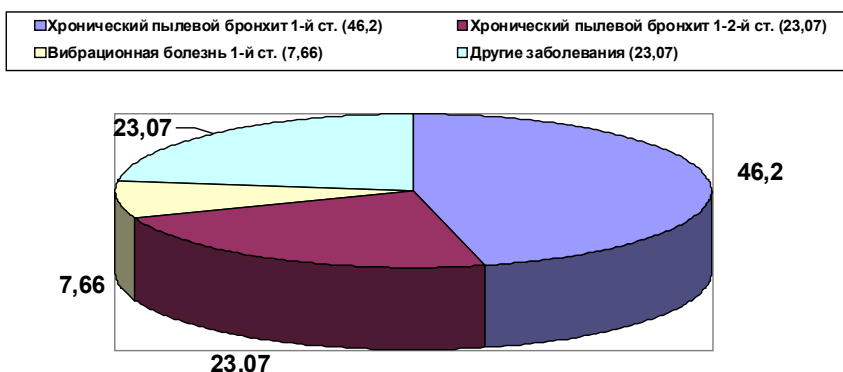


Рис. 1. Нозологическая структура профессиональной заболеваемости среди машинистов тепловозов железнодорожного цеха КМК (1995-2009 г., %)

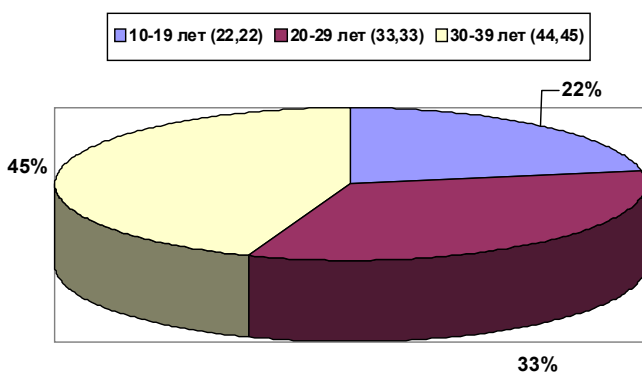


Рис. 2. Структура впервые установленных пылевых бронхитов профессиональной этиологии среди машинистов тепловозов железнодорожного цеха КМК в зависимости от стажа работы (1995-2009гг., %)

выявило нарастание частоты заболеваний с увеличением стажа работы (рис. 2). Полученные результаты подтверждают известный из литературы [5] тезис о том, что с увеличением стажа работы прослеживается достоверная тенденция к перенапряжению активности систем регуляции у МТ и, как следствие, к возникновению профессиональной патологии.

Как отмечают А.А. Жижневская и В.А. Лисобей, первые признаки снижения профессиональной работоспособности МТ наблюдаются после 45 лет при стаже работы более 21 года. Стаж, при котором наиболее высок риск развития профзаболеваний под влиянием вибрации, составляет 10 лет, под влиянием производственного шума – 14 лет. Снижение слуховой чувствительности отмечено у МТ в возрасте 35 лет при стаже 12 лет. В то же время, по мнению авторов, у МТ показатель вероятности накопления заболеваний исключительно высок в любой возрастной группе [5].

При распределении МТ с пылевым бронхитом профессиональной этиологии по возрасту, нами определено, что МТ в возрасте 50-59 лет составили большую часть (рис. 3).

Случай ВБ зарегистрирован у МТ в возрасте 60 лет со стажем работы в данной профессии 37 лет. Клинические проявления выявленной профессиональной патологии у МТ зафиксированы в трудоспособном возрасте ($53,0 \pm 8,4$) лет, при длительном стаже работы ($32,3 \pm 13,1$) лет.

Установлена причинно-следственная связь ПЗ МТ с ведущим фактором, вызывающим это заболевание, которым является производственная пыль. Превышение ПДК указанного ФПС были выявлены в ходе исследования проб воздуха рабочей зоны МТ. Поэтому для защиты органов дыхания МТ от воздействия пыли рекомендовано применение средств индивидуальной защиты в виде респираторов типа ШБ-1 “Лепесток”. Кроме того, необходимо усилить контроль за содержанием пыли в воздухе рабочей зоны производственной лабораторией КМК, а также со стороны санэпидслужбы.

Таким образом, проведенные исследования позволили выделить ФПС и трудового процесса, оказывающие определенное негативное влияние на состояние здоровья МТ, установить их значимость, как факторов риска развития ПЗ, и на этом основании разработать комплекс оздоровительных мероприятий.

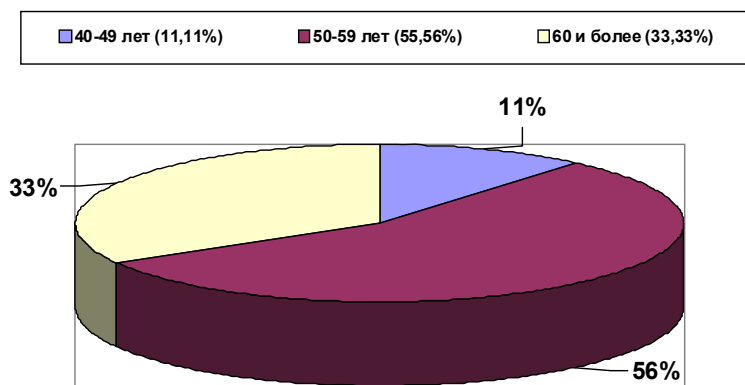


Рис. 3. Частота впервые установленных пылевых бронхитов профессиональной этиологии среди машинистов тепловозов железнодорожного цеха КМК в зависимости от возраста (1995-2009гг., %)

Выводы

1. Изученные уровни шума на рабочих местах МТ при выполнении различных технологических операций (во время вывоза обрезки, вывоза чугуна, вывоза плавки, при перевозке пустых вагонов) в октавных полосах частот (эквивалентный уровень звука достигал 75 дБА) не превышали ПДУ.
2. Уровни вибрации на рабочих местах МТ во время управления локомотивом не превышают нормируемые показатели. По спектру вибрации среднечастотная максимум энергии приходится на частоты 16, 31,5, 63 Гц.
3. Значительные превышения концентраций ПП в воздухе рабочей зоны МТ определяются при выполнении отдельных производственных операций (выбивка агломерата, перевозка кокса), содержание пыли при которых превышает значения ПДК в 2-3 раза.
4. Содержание в воздухе рабочей зоны окиси углерода на основных рабочих местах МТ не превышает ПДК.
5. Среди изученных нами ФПС и трудового процесса у МТ ведущим в возникновении ПЗ является ПП преимущественно фиброгенного действия. ПЗ среди МТ имеет четкую производственную зависимость.
6. Наиболее часто (в 69,27% случаев)

среди МТ регистрировались хронические пылевые бронхиты (ХПБ), с сопутствующими болезнями (дыхательная недостаточность, эмфизема лёгких).

7. Больше половины пылевых бронхитов профессиональной этиологии среди МТ приходится на возраст 50-59 лет. Клинические проявления выяв-

ленной профессиональной патологии у МТ зафиксированы в трудоспособном возрасте ($53,0 \pm 8,4$) лет, при длительном стаже работы ($32,3 \pm 13,1$) лет.

8. Проведенные исследования позволили выделить ФПС и трудового процесса, оказывающие определенное негативное влияние на состояние здоровья МТ и разработать комплекс оздоровительных мероприятий.

Литература

1. Мухин В.В., Шаптала П.В., Шаптала А.В. и др. Гигиеническая характеристика условий труда и состояние здоровья машинистов тепловозов и помощников машинистов тепловозов железнодорожного транспорта угольных предприятий //Актуальные проблемы транспортной медицины: Материалы 1-го междунар. симпозиума, посвященного 25-летию Украинского НИИ медицины транспорта /Редкол.: А.М.-Войтенко, В.А.Лисобей, Т.Л.Лебедева и др. – Одесса, 2000. – С.172-175.
2. Панкова В.Б., Каменева Е.А., Артеменков Ю.М., Глебова Г.М. Современные проблемы профессиональной заболеваемости на железнодорожном транспорте //Гигиена и санитария. – 2006. - №3. – С.28-32.
3. Панкова В.Б., Капцов В.А., Ермако-

- ва Т.В., Каменева Е.А. Приоритетные направления оздоровления и медицинской реабилитации железнодорожников //Гигиена и санитария. – 2007. - №1. – С.34-36.
4. Панкова В.Б., Степанов С.А., Белякова Н.А. и др. Клиническая апробация гигиенических критериев оценки условий труда //Гигиена и санитария. – 2000. - №2. – С.26-28.
 5. Жижневская А.А., Лисобей В.А. О взаимосвязи заболеваемости машинистов железнодорожного транспорта и их помощников с условиями труда //Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. - №3 (5). – С.69-73.
 6. Гігієнічна класифікація праці. Гігієнічні нормативи ГН 3.3.5-3.3.8; 6.6.1-083-2001. Затверджені наказом МОЗ України 27.12.2001р. №528.
 7. ГОСТ 12.1.005-88. ССТБ. Общие санитарно-гигиенические требования к воздуху рабочей зоны.
 8. Карнаух Н.Г., Шевцова В.М. К проблеме сохранения работоспособности и укрепления здоровья работников железнодорожного транспорта горнорудных предприятий //Актуальные проблемы транспортной медицины: Материалы 1-го международного симпозиума, посвященного 25-летию Украинского НИИ медицины транспорта /Редкол.: А.М. Войтенко, В.А.Лисобей, Т.Л.Лебедева и др. – Одесса, 2000. – С.110-112.
 9. Рыженко С.А., Лысый А.Е., Капшук В.Г., Грузин И.И., Ткач Л.А., Яковец Н.Ф., Овчаренко В.И., Дзядко П.Д. Профессиональная заболеваемость на промышленных предприятиях Кривбасса и пути профилактики // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2008. – Т. 12, № 1 (Приложение). – С. 10-14.
 10. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006 – 05. Утверждено Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 29 июля 2005 г.
 11. Алексеев С.В. Гигиена труда /С.В. Алексеев, В.Р.Усенко. - М.: Медицина, 1988.-570 с.
 12. Методические указания № 4862-88. Вып. 24. – М., 1989. – С. 204-210 (оксид углерода).

Резюме

ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА УМОВ ПРАЦІ ТА ПРОФЕСІЙНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ У МАШИНІСТІВ ТЕПЛОВОЗІВ ЗАЛІЗНИЧНОГО ЦЕХУ

Ткач Л.А., Риженко С.А., Лисий А.Ю., Вайнер К.П., Грузин І.І., Шевченко О.О., Яковець Н.Ф., Ковальський А.І., Стужук В.В.

Вивчено умови праці та стан професійної захворюваності за 15 років серед машиністів тепловозів залізничного цеху потужного металургійного підприємства. Патологію представляють дві основні нозологічні форми – хронічний пилловий бронхіт (69,27%) та вібраційна хвороба (7,66%). Клінічні прояви виявленої професійної патології зафіксовані в працездатному віці (53,0 ± 8,4) років, при тривалому стажі роботи (32,3 ± 13,1) років.

Ключові слова: умови праці, професійна захворюваність, машиніст тепловоза.

Summary

HYGIENICAL ESTIMATION OF TERMS OF LABOUR AND PROFESSIONAL MORBIDITY AT THE MACHINISTS OF DIESEL ENGINES OF RAILWAY WORKSHOP

Tkach L.A., Ryzhenko S.A., Lisiy A.Y., Vayner K.P., Gruzin I.I., Shevchenko A.A., Yakovec N.F., Koval'skiy A.I., Stuzhuk V.V.

The terms of labour and state of professional morbidity are studied the state of professional morbidity for 15 years

among the machinists of diesel engines of railway workshop of major metallurgical concern is studied. Pathology is presented by two basic nosology forms – chronic dust bronchitis (69,27%) and vibration illness (7,66%). The clinical displays of the exposed professional pathology are fixed in age ($53,0 \pm 8,4$) of years able to work, at

the protracted experience of work ($32,3 \pm 13,1$) of years.

Key words: terms of labour, professional morbidity, machinist of diesel engine.

*Впервые поступила в редакцию 05.05.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.876

ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ЛІКВІДАЦІЇ НАСЛІДКІВ ІНЦИДЕНТУ З РАДІАЦІЙНОЮ СКЛАДОВОЮ НА ЗАЛІЗНИЧНОМУ ПЕРЕХОДІ УЖГОРОД- МАТЕВЦЕ В РЕСПУБЛІЦІ СЛОВАКІЯ

Багнюк В.М., Литюк В.М.

*ДЗ «Санітарно-епідеміологічна станція на Львівській залізниці», м. Львів,
info@dorses.lviv.ua, lityuk@dorses.lviv.ua*

Ключові слова: радіаційна обстановка, здоров'я машиністів локомотивів, рентгенівський сканер TNSCAN RF6010

З точки зору радіаційної обстановки 2009 рік для радіологічного відділення ДЗ «СЕС на Львівській залізниці» розпочався спокійно і не передбачав нічого надзвичайного. Однак уже в лютому розпочалися події, які тримали нас в напрузі до кінця року. В зв'язку із входженням наших сусідів — Угорщини та Словацької Республіки у Євросоюз та з метою захисту своїх економічних інтересів вони встановили на кордоні спеціальне обладнання для рентгенівського сканування вантажних поїздів на предмет виявлення можливої контрабанди або нелегальних пасажирів (див. фото). Транспортування вантажних ешелонів через сканери здійснюється українськими локомотивами. Ця діяльність і стала причиною того, що в кінці лютого на адресу керівництва Укрзалізниці і начальника ДТГО «Львівська залізниця» надійшла письмова заява 4-х машиністів локомотивів Чопського локомотивного депо.

Зі слів двох заявників, 13-14.02.09 р. вони, знаходячись на робо-

чому місці в кабіні локомотивів, потрапили під випромінювання рентгенівського сканера TNSCAN RF6010 китайського виробництва (див. фото), для огляду вантажних вагонів на прикордонній станції Ужгород-2 - станції Матевце в Словачії. Через 20-30 хвилин після проходження сканера у обох машиністів настало погіршення самопочуття, яке проявилось симптомами головного болю, нудоти і підвищення артеріального тиску. На місці події, в Словачії, до потерпілих викликала бригада швидкої допомоги, яка і зафіксувала погіршення самопочуття. Наявні копії словацьких медичних документів, де **зі слів потерпілих** констатується факт радіаційного опромінення і погіршення самопочуття. На той час будь-які інші документи словацької сторони, які підтверджували, або спростовували дану обставину були відсутні. Після повернення на Україну потерпілі були негайно направлені на обстеження в відділку клінічну лікарню станції Ужгород. Пізніше в Ужгороді за медичною допо-



Рис. Фото рентгеновського сканера TNSCAN RF6010 китайського виробництва для догляду вантажних вагонів на прикордонній станції Ужгород-2 - станції Матевце в Словачії

32

могою з аналогічних обставин звернулися ще два машиністи локомотивів. Обстеження не виявило будь-яких патологічних змін в організмі, в тому числі і крові, які могли б свідчити про радіаційне ураження. Тим часом потерпілі письмово звернулися з листами у всі вищестоящі організації, в тому числі і прокуратуру, яка розпочала слідство. Дані обставини стали причиною панічних настроїв серед машиністів, які висловлювали побажання відмовитись від поїздок через скануючу систему в Словачії. В скорому часі інформація поширилася і в засобах масової інформації.

Реакція ДЗ «СЕС на Львівській залізниці» на ці події з перших днів їх розвитку була адекватною і оперативною. Нами, разом з адміністрацією Львівської залізниці, негайно були підготовані проекти звернень-запитів з

пропозиціями стосовно урегулювання ситуації до Словацької сторони, ініційована низка міждержавних робочих зустрічей, в тому числі і на рівні міністерств. Ми настояли на проведенні спільних дозиметричних перевірок робочого місця машиністів. Все це в цілому стало поштовхом до початку позитивного вирішення ситуації, в тому числі і з участю експертної місії МАГАТЕ. Слід зауважити що до наших дій, пропозицій, постанов з державним розумінням віднеслися і забезпечили їх здійснення начальник Львівської залізниці Мостовий М.В., перший заступник Піх Б.П., начальник локомотивної служби Войцехівський І.Д., завідуючий відділом міжнародних відносин Олексин М.Т. та інші причетні посадові особи залізниці.

Низка направлених запитів з про-

ханням надати інформацію стосовно даного випадку та офіційні документи стосовно функціонування скануючої рентгенівської системи, а також ряд робочих зустрічей з словацькою стороною не внесли ясності в ситуацію. Представники митної служби Словачії категорично заперечували можливість опромінення машиністів. На переговорах, які проводилися представниками Львівської залізниці 11.03.09 року на ст. Матевце, словацька сторона в черговий раз не підтвердила факт радіаційного опромінення машиністів і (на словах) гарантувала повну безпеку експлуатації скануючої рентгенівської системи. Будь-які копії офіційних дозвільних документів українській стороні не були надані. Враховуючи дані обставини та звернення машиністів, санепідслужбою на Львівській залізниці було рекомендовано керівництву залізниці направити 2-х потерпілих машиністів, на обстеження в клініку Наукового Центру радіаційної медицини (40050, Київ, вул. Мельникова, 53) з метою підтвердження, або не підтвердження радіаційного ураження, що і було здійснено.

Результати обстеження, незважаючи на те, що вони проводилися майже через два місяці після описаних вище подій, стали для нас певною несподіванкою і значно загострили ситуацію. Згідно висновку лабораторії цитогенетики ІЭР НЦРМ АМН України «...среди абераций хромосомного типа обнаружены не только простые, но и обменные аберации — нестабильные маркеры радиационного воздействия (дицентрические и кольцевая хромосомы, не сопровождающиеся парными ацентрическими фрагментами) с индивидуальными частотами на момент обследования — 0,8 и 0,2 на 100 метафаз соответственно. Суммарная частота лучевых маркеров составляла 1,0 на 100 метафаз, что достоверно превышает их спонтанный уровень (0,1-0,2 на 100 метафаз. Полученные результаты свидетельствуют о лучевой реакции

организма и позволяют предположить облучение в цитогенетически значимой дозе — более 20 мГр»(20 мЗв).

Даний факт значно підштовхнув розвиток подій. На підставі висновків клініки Наукового центру радіаційної медицини, Головним державним санітарним лікарем на Львівській залізниці, 22.05.09 р., була видана Постанова №4 «Про забезпечення безпечних умов праці машиністів локомотивів на міжнародних переходах». Постанова вимагала перевести двох машиністів на роботи, не пов'язані з поїздками через рентгенівську скануючу систему, що було негайно виконано, та спільно з словацькою стороною створити комісію для більш детальної перевірки скануючої системи на предмет безпеки для машиністів локомотивів. В розрізі вимог Постанови, нами, спільно з Адміністрацією Львівської залізниці була знову направлена словацькій стороні низка письмових звернень з вимогою надання інформації стосовно безпеки скануючої системи для машиністів та подій які могли мати місце на скануючій системі у вказані дні, а також проведення спільної дозиметричної перевірки робочого місця машиністів на предмет можливого несанкціонованого радіаційного впливу. Не зважаючи на ці дії, словацька сторона в черговий раз не надала чітких роз'яснень стосовно ситуації, що стало підставою для винесення Постанови №6 від 18.06.09 р Головного державного санітарного лікаря на Львівській залізниці про заборону (починаючи з 30 червня 2009 року), відправки машиністів Львівської залізниці на виконання робіт, пов'язаних з перетином скануючої системи на ст. Матевце в Словачії.

В цьому контексті слід наголосити на помірковані кроки відповідних служб Угорщини, де на ст. Еперешке встановлена аналогічна, однак більш потужна, рентгенівська скануюча система типу THSCAN RF 9010. Отримавши інформацію про дану ситуацію із ЗМІ, на відміну

від словацької сторони, 11.06.09 р. угорська сторона офіційно, в односторонньому порядку, запросила представників адміністрації ДТГО «Львівська залізниця» та спеціаліста СЕС на Львівській залізниці на ст. Еперешке для проведення спільної перевірки робочого місця машиністів локомотивів під час перетину скануючої системи. Результати дозиметричного контролю засвідчили відсутність будь-якого додаткового радіаційного впливу на машиністів під час проходження локомотива через скануючу систему. Дана акція зняла всі можливі запитання до угорської сторони.

В словацькому випадку, наші активні дії все ж сприяли тому, що словацька сторона погодилася на проведення спільної (за участю інженера інституту радіаційної безпеки з міста Кошіце) комісійної перевірки робочого місця машиністів, яка відбулася 25.06.09 р. В результаті перевірки в передній кабіні локомотива були виявлені дози іонізуючого випромінювання, які в 5-6 разів перевищували попередньо заміряні на відстані 350-400 м від сканера фонові значення і склали 0,35-0,36 мк Зв/год, що в певній мірі суперечило заявам словацької сторони стосовно повної безпеки робочого місця машиністів. Враховуючи цю обставину, мною, Головним державним санітарним лікарем на Львівській залізниці 26.06.2009 р. керівництву залізниці була винесена Постанова № 7 з вимогою в терміновому порядку направити компетентним органам словацької сторони відповідну письмову вимогу стосовно призупинки функціонування скануючої системи на ст. Матевце в Словаччині, з метою приведення її радіаційного захисту до рівнів, що унеможливають додаткове опромінення машиністів локомотивів, а у випадку не реагування або офіційної відмови словацької сторони стосовно вирішення даної ситуації - призупинити направлення українських машиністів на роботи, пов'язані з про-

ходженням скануючої системи в Словаччині.

14.07.09 р., на виконання Постанови, була ініційована чергова нарада у Міністерстві транспорту та зв'язку України (за участю представника МОЗ України). Нарада пройшла під егідою Першого заступника Генерального директора Державної адміністрації залізничного транспорту України Корнієнка В.В., який відзначився державним розумінням ситуації і чіткою позицією стосовно необхідності і важливості здійснення термінових заходів для розв'язання ситуації, особливо враховуючи загрозу для здоров'я персоналу залізниці. На нараді було прийняте рішення про створення міждержавної комісії для розгляду даної ситуації, за участю представників МОЗ України, Державного комітету ядерного регулювання України (ДКЯРУ), СЕС на Львівській залізниці та Адміністрації ДТГО «Львівська залізниця». Однак враховуючи економічні інтереси, нарада звернулася до Головного державного санітарного лікаря на Львівській залізниці з проханням тимчасово, до отримання висновків комісії, відтермінувати дію Постанови № 7, що і було здійснено.

Після чого (за спільною домовленістю) 06.08.09 року, на ст. Матевце відбулось чергове засідання спільної робочої групи за участю представників адміністрації ДТГО «Львівська залізниця», спеціалістів СЕС на Львівській залізниці і Державного комітету ядерного регулювання України (ДКЯРУ) з української сторони. З словацької сторони були присутні представники митної служби (арендатор скануючої системи), міністерства охорони здоров'я, представники залізниць, Міністерства транспорту, пошт та телекомунікацій Словаччини, представники фірми-постачальника скануючої системи. Засідання пройшло під головуванням генерального директора Секції залізничного транспорту та доріг Міністерства транспорту, пошт та телекомунікацій

Словацької республіки інженера Яна Галая. Українську сторону поставили до відома, що скануюча система на ст. Матевце з 03.08.09 р. не функціонує в зв'язку з проведенням ремонту (даний факт був внесений в спільний протокол наради). В подальшому відбулася дискусія на якій словацька сторона в черговий раз намагалася довести повну безпеку проїзду через скануючу систему і те, що 13-14 лютого 2009 р. на скануючій системі не відбулося ніяких надзвичайних подій, а також те, що виявлена короточасна доза іонізуючого випромінювання 0,36 мкЗв не складає загрози здоров'ю машиністів, враховуючи те що річна норма для населення складає 1 мЗв.

Українська сторона настояла на тому, що теоретично можливе потраплення машиністів під прямий промінь іонізуючого випромінювання і що річна норма для населення в 1 мЗв регулює вплив природних джерел іонізуючого випромінювання, а виявлене випромінювання в кабіні машиністів є техногенним, тобто додатковим (в даному випадку - не санкціонованим). Словацька сторона в черговий раз була поставлена до відома, що українській стороні і на даний час достовірно невідомо (за виключенням заяви потерпілих), що сталося з українськими машиністами локомотивів на скануючій системі на ст. Матевце 13-14.02.09 р., особливо враховуючи те, що до них викликала швидка допомога і на місці події склала свій протокол поліція. По заяві машиністів веде слідство українська прокуратура. Однак листи-відповіді митної служби Словаччини в цілому умовчують цю ситуацію, однак інформують про систему радіаційної безпеки сканера, надають підрахунки стосовно можливої кількості проїздів через скануючу систему і т.і., що не дає можливості в'яснити реальну ситуацію. Враховуючи наведене вище словацькій стороні було запропоновано:

1. Провести компетентне розслі-

дування даної ситуації відповідними державними органами Словацької республіки (за виключенням митної служби) та його висновки надати українській стороні, що в будь-якому випадку буде сприяти урегулюванню спірних питань.

2. Довести рівень радіаційних параметрів в кабіні машиніста при проходженні сканера до фонових значень. Враховуючи те, що з 03.08.09р. сканер (зі слів представника словацької митної служби) знаходиться на ремонті, після його закінчення (про що митна служба має поставити до відома керівництво Львівської залізниці) забезпечити спільну перевірку робочого місця машиністів з дозиметричним контролем.

Начальник локомотивної служби Львівської залізниці Войцехівський І.Д. підтримав необхідність компетентного розслідування даної ситуації словацькою стороною та наголосив на обов'язковій необхідності досягнення безпечних умов праці на робочому місці машиністів. Крім того підтвердив, що в протилежному випадку Львівська залізниця буде вимушена призупинити рух на переїзді Ужгород-Матевце.

Всі пропозиції української сторони були внесені в протокол зустрічі. Була також досягнута домовленість про проведення повторної спільної перевірки радіаційної обстановки на робочому місці машиністів у локомотивах після ремонту сканера.

На виконання протокольного рішення, 10.08.09 р. словацька митна служба запросила представників адміністрації ДТГО «Львівська залізниця» та СЕС на Львівській залізниці на проведення 11.08.09 р. повторного (після проведення ремонту сканера) дозиметричного контролю робочого місця машиністів. Були здійсненні два проїзди через функціонуючу скануючу систему. Виміряні в кабіні машиністів дози склали від 0,70 до 9,08 мкЗв/год (в залежності від точки розміщення дозиметрів в кабіні). Більші значення відмічені без-

посередньо на робочому місці машиніста, нижчі - на робочому місці помічника. Результати вимірів в черговий раз підтвердили, що машиністи під час проходження сканера отримують додаткове, не санкціоноване іонізуюче опромінювання, що, враховуючи характер їх роботи (400-450 проїздів сканера в рік), складає потенційну небезпеку для їх здоров'я.

Враховуючи дану обставину, мною, Головним санітарним лікарем на Львівській залізниці, керівництву ДТГО «Львівська залізниця» був направлений лист №1473/05-5 від 12.08.09 р. про те, що Постанова головного державного санітарного лікаря на Львівській залізниці від 26.06.2009 р. №7 «Про забезпечення безпечних умов праці машиністів локомотивів на міжнародних переходах» (вих. №1067/01 від 26.06.2009 р.), дія якої була відтермінована листом від 04.08.2009 р. № 407/05-5 за зверненням наради у міністерстві транспорту та зв'язку України від 14.07.09 р., набирає чинності з 12 серпня 2009 року. .

Незважаючи на всі звернення і протокольну домовленість про тимчасове відключення сканера (з метою приведення його радіаційних характеристик до рівнів, які б убезпечували робоче місце машиністів), словацька сторона продовжила сканування поїздів. В зв'язку з чим, 14 серпня 2009 року, листом № В.О.Н-10/2846, керівництво Львівської залізниці, на підставі вимог Постанови головного державного санітарного лікаря на Львівській залізниці від 26.06.2009 р. №7 «Про забезпечення безпечних умов праці машиністів локомотивів на міжнародних переходах» (вих. №1067/01 від 26.06.2009 р.), направило в адресу залізниць Словацької республіки застереження про те, що (цитата) *«начиная с 8 час. 00 мин. 18.08.09 года передача поездов через переход Ужгород-Матевце будет прекращена с одновременным объявлением конвенционного запре-*

щения погрузки на все грузы».

Такі рішучі дії санітарної служби та адміністрації Львівської залізниці підштовхнули словацьку сторону до компромісних рішень. 10 вересня 2009 року у Міністерства транспорту і зв'язку України відбулася спільна нарада з представниками Міністерства транспорту, пошт і телекомунікацій Словацької Республіки стосовно функціонування рентгенівської скануючої системи на станції Матевце та радіаційної обстановки на робочому місці машиніста в передній кабіні локомотива. Нарада пройшла під головуванням заступника Міністра транспорту і зв'язку України Бадагова В.Ф. і Державного секретаря Міністерства транспорту, пошт і телекомунікацій Словацької Республіки Мілана Мойша. Не зважаючи на негативні обставини, які виникли в даній ситуації, обидві сторони засвідчили готовність до пошуку шляхів вирішення проблемних питань з метою недопущення зриву залізничних перевезень.

Словацька сторона повідомила про те, що з метою врегулювання даної ситуації направила запит в Міжнародне агентство атомної енергетики (МАГАТЕ) з проханням провести незалежні заміри на робочому місці машиністів.

В ході дискусій Словацькій стороні було запропоновано як тимчасовий вихід (до проведення досліджень спеціалістами МАГАТЕ), забезпечити сканування вантажних поїздів починаючи з четвертого вагона і провести спільну дозиметричну перевірку робочого місця машиністів локомотивів при першому запуску даної технології сканування, на що була отримана згода.

Спільна перевірка, проведена 14.09.09 р., підтвердила, що при такому режимі сканування (за результатами спільних замірів) досягається повна безпека робочого місця машиністів, радіаційні параметри в кабіні машиністів не перевищують попередньо визначених фонових значень, що і було відоб-

ражено в спільному протоколі.

Крім того, керівництво скануючої системи підтвердило зобов'язання, починаючи з 14.09.09 р., дотримуватися встановленого порядку сканування (починаючи з четвертого вагона) до отримання висновків спільної з МАГАТЕ, українсько-словацької комісії.

Сьогодні можливо стверджувати про те, що дана ситуація дійшла до свого логічного завершення. Слід віддати належне словацькій стороні, яка після наради запросила спеціалістів виробника апаратури, для проведення профілактики скануючої системи та приведення її до безпечного для машиністів локомотивів режиму функціонування. Після чого (28.10.09 р.) експертна місія МАГАТЕ провела свої дослідження, висновки про які був наданий в середині грудня 2009 року. Як слідує із висновку, в кабіні машиністів **«вимірний рівень впливу розсіяної радіації від залізничних вагонів, які пройшли сканування, був на рівні 0,01 мкЗв»**, що знаходиться в межах фонових значень. Наведене свідчить про те, що Словацька сторона здійснила відповідні технічні і організаційні рішення для забезпечення робочого місця машиністів від шкідливого впливу.

Останній абзац Звіту МАГАТЕ звучить наступним чином **«Члени місії дійшли висновку, що характеристики радіаційної безпеки системи контролю залізничного транспорту, що використовуються в Матовце, є достатніми для забезпечення відповідного радіаційного захисту для Українських машиністів»**. Даний висновок підтвердив, що Словацька сторона, після довгих зволікань, здійснила відповідні заходи по профілактиці скануючої системи з метою досягнення безпечних радіаційних параметрів її функціонування для українських машиністів.

Починаючи з 15.12.09 року, словацька сторона почала сканувати ваго-

ни в попередньому (стандартному) режимі, про що повідомила адміністрацію ДТГО «Львівська залізниця» письмово. Враховуючи прецедент, а також відсутність абсолютної гарантії постійного безпечного для машиністів функціонування скануючої системи, адміністрації Львівської залізниці запропоновано, по домовленості з дозвільними органами охорони здоров'я Словаччини, забезпечити спільний (за участю спеціалістів української сторони), періодичний дозиметричний контроль робочих місць машиністів при проходженні скануючої системи. Крім того адміністрацією ДТГО «Львівська залізниця» куплене відповідне дозиметричне обладнання з можливістю накопичення даних, яке буде встановлене на робочих місцях машиністів в локомотивах, що задіяні для робіт на словацькій скануючій системі. Такий контроль буде сприяти зниженню стурбованості українського персоналу стосовно можливого опромінення.

Одним із аргументів на користь цієї пропозиції слід навести наступну тезу із звіту місії МАГАТЕ по скануючій системі на ст. Матовце в Словаччині **«мы осознаем, что данный технический отчет не обязательно должен уменьшить обеспокоенность украинских машинистов. С этой целью, было бы хорошо, если бы существовал способ подтверждения на месте или демонстрации, что влияние в действительности равняется почти нулю»**.

Враховуючи дану обставину, Адміністрацією Львівської залізниці куплена система індивідуального дозиметричного контролю (далі ІДК) з використанням індивідуальних дозиметрів ДКГ-21. Система володіє властивостями накопичення та збереження даних дозиметричного контролю та можливістю комп'ютерного аналізу накопичених даних в часі. Дозиметри програмуються приблизно на 40 днів роботи і встановлюються на робочому місці машин-

іста в опломбованому футлярі для швидкостеміра, який розміщений в правому передньому куті кабіни. Локомотиви з дозиметрами експлуатуються лише в напрямку скануючої системи.

Перший етап ІДК робочого місця машиністів локомотива під час проходження скануючої системи на залізничному переході Ужгород-Матевце в Словацькій Республіці був проведений в період з 19.03.2010 по 19.04.2010 р.

Результати зчитування свідчать про те, що радіаційні параметри в кабіні машиністів за перевірений період коливалась в межах фонових значень. Накопичена за контрольний період доза склала 0,085 мЗв. Будь-яких різких підйомів потужностей дози іонізуючого випромінювання, які могли б свідчити про додатковий вплив скануючої системи на робоче місце машиністів, на протязі терміну контролю не відмічено. В подальшому нами буде забезпечений постійний щоквартальний моніторинг результатів ІДК.

На даний час всі пристрасті навколо цих подій поступово стихли. Слід констатувати, що не зважаючи на всі здійснені заходи, на сьогодні нам так і не вдалося пролити світло на події, які (зі слів потерпілих) мали місце на ст. Матевце в Словацькій Республіці 13-14.02.09 року, не піддається поясненню і отримана двома машиністами доза опромінення в 20 мГр (20 мЗв), підтверджена клінікою Центру радіаційної медицини АМН України. Однак є всі підстави стверджувати, що в цілому адміністрацією ДГТО «Львівська залізниця» та керівництвом ДЗ «Санітарно-епідеміологічна станція на Львівській залізниці» було зроблено все можливе для позитивного урегулювання ситуації і ліквідації негативного фактора для здоров'я українських машиністів локомотивів.

Враховуючи перспективу встановлення скануючих систем в інших суміж-

них з Україною країнах Євросоюзу вважаємо, що досвід, отриманий нами при розв'язанні даної ситуації, буде мати важливе практичне значення.

Резюме

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛИКВИДАЦИИ ПОСЛЕДСТВИЙ ИНЦИДЕНТА С РАДИАЦИОННОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ НА ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОМ ПЕРЕХОДЕ УЖГОРОД-МАТЕВЦЕ В РЕСПУБЛИКЕ СЛОВАКИЯ

Багнюк В.М., Литюк В.М.

Установление в странах Евросоюза рентгеновских сканирующих систем для досмотра грузовых вагонов определяют новые организационные подходы в осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора за безопасностью персонала Укржелдортранса.

Ключевые слова: *радиационная обстановка, здоровье машинистов локомотивов, рентгеновский сканер TNSCAN RF6010*

Summary

PRACTICAL ASPECTS OF DISASTER INCIDENT WITH RADIATION COMPONENT AT THE RAILWAY CROSSING UZHGOROD-MATEVTSE IN THE REPUBLIC OF SLOVAKIA

Bagnyuk V.M., Lityuk V.M.

The X-ray scanning systems, introduced in the EU countries for the freight cars inspection, cause new organizational approaches for implementing state sanitary and epidemiological surveillance for the safety of Ukrainian Railway personnel.

Keywords: *radiation situation, health of locomotives machinists, X-ray scintiscanner TNSCAN RF6010*

*Впервые поступила в редакцию 15.05.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

**II Школа токсикологов:
проблемы токсикологии**

**The II Toxicologists' School:
Problems of Toxicology**

В 2005 году по согласованию с Минздравом Украины под эгидой УкрНИИ медицины транспорта, Украинского научного общества токсикологов и Комитета по вопросам гигиенического регламентирования в г. Одессе в рамках Первого международного конгресса по медицине транспорта была проведена Школа токсикологов. В ее работе приняло участие около 200 человек из 6 стран. По единодушному мнению и отзывам слушателей тематика заслушанных лекций отражала наиболее актуальные аспекты современной токсикологии и проблемы химической безопасности, что послужило основанием для включения в решение пункта о том, чтобы в будущем такие Школы проводились регулярно.

Выполняя это решение, организаторы (УкрНИИ МТ, Минздрав Украины, Украинское научное общество токсикологов, Комитет по вопросам гигиенического регламентирования) включили в программу Второго международного конгресса по медицине транспорта проведение симпозиума “Новые направления в токсикологических исследованиях. Вторая школа токсикологов”, которая будет проведена на базе УкрНИИ МТ 15-17 сентября 2010 года.

Отличительной особенностью проводимого форума является существенное расширение тематики, исходя из новой парадигмы теории и практики современной токсикологии с акцентом на исследования в области гармонизации национальной законодательно-нормативной базы с международной практикой, а также примата клинической токсикологии и эфферентной терапии при создании системы токсикологической помощи населению. С учетом вышеизложенного, тематика лекций и докладов представляет интерес в равной мере для представителей профилактического и клинического направлений.

Наш журнал начинает публиковать представленные материалы.

УДК 616-07:611.781

ЗНАЧЕНИЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВОЛОС В ДИАГНОСТИКЕ НАРУШЕНИЙ ЭЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ

*Нагорная Н.В.¹, Дубовая А.В.¹, Гончаренко И.П.², Морозова И.А.²,
Цуркан М.А.², Алфёров В.В.², Пиклун В.Л.²*

*Донецкий Национальный медицинский университет им. М. Горького (1)
Лечебно-диагностический центр «Биотическая медицина», г. Донецк (2)*

Ключевые слова: элементный гомеостаз, анализ волос, ICP AES

«Медик без довольного познания химии совершенен быть не может».

М.В. Ломоносов

Из 92 имеющихся в природе химических элементов 81 присутствует в организме человека [3]. Минеральные вещества входят в состав всех жидкостей и тканей. Регулируя более 50 000 биохимических процессов [4, 6, 18], они необходимы для функционирования мышечной, сердечно-сосудистой, иммунной, нервной и других систем; принимают участие в синтезе жизненно важных соединений, обменных процессах, кроветворении, пищеварении, нейтрализации продуктов обмена; входят в состав ферментов и гормонов, влияют на их активность [14, 19].

Наличие ряда минеральных веществ в организме в строго определенных количествах – непереносимое условие для сохранения жизни и здоровья человека. Важно помнить, что макро- и микроэлементы не синтезируются в организме. Они поступают с пищевыми продуктами, водой, воздухом [7, 16]. Степень их усвоения зависит от состояния органов дыхания и пищеварения. Обмен минеральных веществ и воды, в которой они растворены, неразделимы. Элементы способны депонироваться в тканях, а по мере необходимости извлекаться в кровь. Совокупность процессов всасывания, усвоения и выделения веществ, находящихся в организме в виде неорганических соединений составляет минеральный обмен [17].

В организм человека минеральные вещества поступают в основном алиментарным путем в неактивном состоянии и активизируются, образуя различные соединения с высокомолекулярными белками. Содержание минеральных веществ изменяется в зависимости от времени года. Весной уровень макро- и микроэлементов понижается, а в начале осени увеличивается [13]. Считается, что пусковым механизмом уменьшения степени всасывания минеральных веществ в желудочно-кишечном тракте является снижение их концентрации в тканевых депо. Описаны и другие регуляторные процессы, вызванные нарушением соотношения между макро- и микроэлементами или биологическими веществами (гормонами, цитокинами, факторами роста, ферментами) [7, 9, 10]. Путь передачи информации от тканей к клеткам кишечника до конца не изучен. Предполагается, что этот процесс контролируется геном-регулятором и осуществляется низкомолекулярными белками (металлотионеинами) через клетки нервной, иммунной и эндокринной систем [1, 8, 10]. Выведение макро- и микроэлементов из организма осуществляется с мочой, желчью, потом, калом [3].

Организм здорового человека обладает достаточно четкой системой са-

морегуляции. При избыточном поступлении макро- и микроэлементов начинает работать система элиминации. В желудочно-кишечном тракте блокируется всасывание элементов и они выводятся с калом. Дефект какого-либо звена является причиной избытка или недостатка элемента, либо дисбаланса других биологически активных веществ (гормонов, витаминов, ферментов), участвующих в сложных процессах регуляции, и проявляется различными клиническими симптомами [2, 4, 21]. Большую часть заболеваний можно отнести к патологии химического происхождения – дисэлементозу [11].

Минеральные вещества в зависимости от их количества в организме человека подразделяются на структурные, макро- и микроэлементы [17]: структурные – на 96% формируют элементный состав организма человека; макроэлементы – вещества, содержание которых превышает 0,01% массы тела; микроэлементы – вещества, концентрация которых в организме равна или менее 0,01% массы тела (от 0,01 до 0,0000000000001%). В организме здорового человека присутствуют 4 структурных элемента (С, Н, О, N), 7 макроэлементов (Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S) и более 69 микроэлементов [12].

По степени значимости для организма человека макро- и микроэлементы делят на следующие группы [3, 17]:

- жизненно важные (эссенциальные) элементы – это все макроэлементы (Ca, Cl, K, Mg, Na, P, S) и 9 микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, F, Zn);
- жизненно важные, но способные вызывать патологические изменения в организме, находясь в дозах, превышающих норму (условно эссенциальные) микроэлементы (В, Со, Ge, Li, Si, V);
- потенциально токсичные микроэлементы и ультрамикроэлементы (Ag, As, Au, Br, Ce, Cs, Dy, Er, Eu, Ga, Gd,

Hf, Ho, In, Ir, La, Lu, Nb, Nd, Ni, Os, Pd, Pr, Pt, Rb, Re, Rh, Ru, Sb, Sc, Sm, Sn, Sr, Ta, Tb, Te, Th, Ti, Tm, U, W, Y, Yb, Zr);

- токсические элементы (Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Tl, Bi).

О биологической роли элемента недостаточно судить только по его содержанию в тканях. Дефицит ряда микроэлементов (Cr, Cu, Fe, I, Mn, Mo, Se, Zn) способен нарушить баланс практически всех обменных процессов в организме. Биологическая активность вещества может сохраняться и в очень низких его концентрациях, в то время как в повышенных относительно нормы даже незаменимые микроэлементы способны проявлять токсическое действие [4, 17].

Элементный гомеостаз может нарушаться при недостаточном поступлении эссенциальных и/или избыточном поступлении в организм токсических элементов. При этом, с учетом сложных антагонистических и синергических взаимодействий и отношений между элементами, клиническая картина интоксикации или возникновения патологического состояния и заболевания может быть очень сложной и трудной для интерпретации [11, 20]. В этих случаях очень важна адекватная диагностика элементного гомеостаза, связанная, в первую очередь, с точным количественным определением элементов в индикаторных биосубстратах человека. При этом необходимо проведение многоэлементного анализа, позволяющего дать более обоснованное заключение о состоянии функциональных систем организма и повысить эффективность их коррекции [17].

Концентрацию макро- и микроэлементов в организме можно определить по их содержанию в крови, волосах, ногтях, слюне, желудочном соке, моче, грудном молоке, зубном дентине и костной ткани [3, 12]. Исследование минеральных веществ в биологических

жидкостях имеет свои ограничения. Так, определение содержания многих макро- и микроэлементов в крови часто не отражает истинные показатели их концентрации в тканях ввиду деятельности эндокринной, вегетативной и других систем организма, обеспечивающих гомеостаз. В то же время определение токсичных элементов в крови важно в диагностике интоксикации, имеющейся в момент анализа крови. Содержание элементов в суточной моче отражает их выведение в течение текущих суток [17]. Наиболее достоверным показателем концентрации минеральных веществ в тканях являются волосы. В основании волоса находятся клетки, которые постоянно делятся и вырабатывают кератин. Они как бы выталкивают из фолликула стержень волоса, состоящий из кератина. Растущая часть волоса «записывает» информацию о химическом составе организма. Кератин – белок, уступающий по прочности только зубной эмали, поэтому состав стержня волоса очень стабилен. Прикорневая часть волоса длиной 3-4 см содержит информацию о химическом составе организма за период от 1 до 3 месяцев [3]. Взятие данного биоматериала безболезненно и просто в осуществлении, для хранения волос не требуется специального оборудования, они не портятся и сохраняются без ограничения во времени. Очень перспективным является использование проб волос как архивного материала в историческом биомониторинге, что при постоянном совершенствовании аналитической базы открывает новые возможности для этого вида контроля уровня элементов в организме человека, в том числе и как одного из критериев оценки загрязнения окружающей среды [4, 17].

Следует помнить о различии уровня содержания макро- и микроэлементов в зависимости от пола, возраста, длительности проживания в регионах, профессии [2, 3, 21].

Для определения уровней содержания различных макро- и микроэлементов в организме человека приняты методы их количественного анализа в биосубстратах [12, 17, 22]: нейтронно-активационный, лазерный спектрографический, рентгенофлуоресцентный *in vivo* (при определении в живых костных тканях), инверсионная вольтамперометрия, масс-спектрометрия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, i-резонансная спектрометрия, газовая хроматография с масс-спектрометрией, атомно-абсорбционная спектрометрия (AAS), атомно-эмиссионная спектрометрия в индуктивно-связанной плазме (ICP AES), ионометрия [3, 11]. Процедура количественного выделения элементов из всех типов биологических проб (за исключением рентгенофлуоресцентного *in vivo*), как правило, выполняется методом «мокрого озоления» (в растворе азотной или азотной 4-хлорной кислоты) в открытой посуде или под давлением (в автоклавах, тefлоновых бомбах, установках микроволнового разложения) [11, 17]. Одна из главных сложностей анализа заключается в том, что большинство элементов содержится в биосубстратах в очень низких концентрациях, а определять их надо с высокой точностью. В последнее десятилетие получили широкое распространение и подтвердили высокую точность определения методы атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме (ICP AES) [3, 12].

Метод **атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS)** основан на регистрации спектра света, поглощаемого возбужденными ионами. Пробу исследуемого образца в течение нескольких секунд нагревают до 2000-3000 °С и при испарении атомы переходят в возбужденное состояние. В процессе прохождения света определенной длины волны возбужденные атомы поглощают часть этого света. По длине вол-

ны происходит идентификация определяемого элемента, а по степени поглощения судят о количестве элемента в пробе [11, 17]. Достоинствами метода являются также и чрезвычайно высокая чувствительность и специфичность при соблюдении технических деталей анализа. Важно отметить, что данный метод позволяет анализировать содержание порядка 70 элементов. Недостатками метода считают определение при проведении одного анализа одного элемента; продолжительность одного анализа – 12-15 минут; непригодность метода для определения эссенциального элемента йода (и других галогенов – фтора, хлора) [12].

При **атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной аргонной плазме (ICP AES)** пробу распыляют в индуктивно-связанную аргонную плазму (температура 6000-9700°C), при этом возбужденные атомы начинают излучать свет. Для каждого атома характерен индивидуальный спектр излучения, по которому происходит идентификация элемента, а по интенсивности излучения определяют концентрацию элемента [3, 12]. Метод позволяет за 2 минуты одновременно определить все элементы, находящиеся в исследуемой пробе, если их концентрации выше чувствительности прибора. Достоинствами ICP AES являются также низкие пределы обнаружения (0,1-1 мкг/л); широкий диапазон определяемых концентраций (от 0,0000001 до 100% массы); минимальная погрешность измерения (0,5-5%); небольшие матричные эффекты (эффект влияния спектров углеродной матрицы биологических объектов на спектр определяемых элементов); возможность определять 73 элемента (не определяет только фтор, инертные газы, многие актиноиды). Недостатками метода считают высокую стоимость прибора и расходных материалов, невозможность определения ионов. Помимо указанного, наличие спектров излучения (эмиссии) у

каждого элемента в десятки-сотни раз больше, чем спектров поглощения (абсорбции), они могут перекрываться, что предъявляет особые требования к профессионализму химика-аналитика. Чувствительность ICP AES примерно в 10 раз ниже, чем AAS, поэтому ряд элементов в биосубстратах определить нельзя [11, 17].

Ионометрия позволяет с помощью ион-селективных электродов определять концентрацию электролитов. Чувствительность метода составляет до 10⁻⁷% массы [12].

В Украине единственным сертифицированным учреждением, использующим для определения элементного гомеостаза организма методы атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме (ICP AES), ионометрии является лечебно-диагностический центр «Биотическая медицина» (г. Донецк). Основное количество элементов определяется методом ICP AES. Для определения тех элементов, которые не позволяет определить ICP AES, используется AAS, для определения ионов – ионометрия. Подобранный комбинация аппаратуры ведущих мировых производителей (THERMO ELECTRON, США; METTLER TOLEDO, Швейцария; СЕМ, США) позволяет с минимальными затратами для больного, высокой точностью и скоростью исследовать такие химические элементы, как Al, As, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Cl, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Si, Sn, Sr, Tl, V, Zn в различных биосубстратах [22].

Наиболее информативными для донозологической диагностики являются биосубстраты, которые вовлечены в процесс депонирования химических элементов (волосы, ногти, кости). Кратковременные по экспозиции и значительные по степени отклонения элементного гомеостаза отражены в жидких средах организма, тогда как твер-

дые ткани характеризуют состав макро- и микроэлементов, формирующийся в течение длительного времени [3, 11].

Методами коррекции нарушений элементного гомеостаза являются выведение токсических веществ из организма путем назначения сорбентов; определение среди дефицитного комплекса 2-3 ключевых эссенциальных элементов и назначение соответствующих препаратов для восстановления их уровня до физиологических значений; при наличии избытка элементов в токсической концентрации, кроме указанного, используются соответствующие антагонисты и комплексоны [4, 17]. Контроль за эффективностью коррекции нарушений элементного гомеостаза проводится в динамике лечения и после его завершения с использованием данных стандартных и специальных клинико-лабораторных обследований и определения уровней макро- и микроэлементов в исследуемом биосубстрате [3, 12].

Под наблюдением сотрудников кафедры педиатрии факультета интернатуры и последипломного образования Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького и лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» в настоящее время находятся 123 ребенка (63 мальчика и 60 девочек) в возрасте от 6 мес. до 18 лет, имеющие аллергические заболевания, хроническую патологию желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой системы, дисплазию соединительной ткани, очаги хронической инфекции, синдром иммунного дисбаланса, вегетативную дисфункцию и др. Поводом для обращения явилось хроническое течение заболеваний, торпидность к проводимым лечебно-реабилитационным воздействиям согласно современным протоколам ведения больных. При проведении спектрального анализа волос на содержание 33 элементов (токсичных, потенциально токсичных и жизненно

необходимых) соответствия физиологическим нормам макро- и микроэлементов у детей не выявлено. У 85 обследованных (69,1%) констатировано наличие токсичных элементов, при этом у 50 чел. (40,7%) кадмия, у 16 чел. (13,0%) – свинца, у 10 чел. (8,1%) – алюминия, у 5 чел. (4,1%) – ртути, у 3 чел. (2,4%) – висмута, у 1 чел. (0,8%) – бария. У 92 чел. (74,8%) выявлено превышение концентрации потенциально токсичных микроэлементов: кремния – у 47 чел. (38,2%), стронция – у 19 чел. (15,5%), лития – у 14 чел. (11,4%), никеля – у 10 чел. (8,1%), мышьяка – у 1 чел. (0,8%), бария – у 1 чел. (0,8%), ванадия – у 1 чел. (0,8%). Констатирован дефицит жизненно важных элементов: хрома – у 78 чел. (63,4%), йода – у 75 чел. (61,0%), кобальта – у 75 чел. (56,9%), кальция – у 73 чел. (59,3%), железа – у 70 чел. (56,9%), фосфора – у 70 чел. (61,0%), селена – у 63 чел. (51,2%), марганца – у 52 чел. (42,3%), серы – у 51 чел. (41,5%), калия – у 48 чел. (39,0%), натрия – у 36 чел. (29,3%), магния – у 30 чел. (24,4%), цинка – у 25 чел. (20,3%), меди – у 24 чел. (19,5%), молибдена – у 7 чел. (5,7%), ванадия – у 3 чел. (2,4%). Полученные результаты позволили провести индивидуальную коррекцию выявленных нарушений элементного гомеостаза, что привело к улучшению самочувствия и состояния 117 детей (95,1%), а контрольный спектральный анализ волос обеспечил четкий контроль эффективности лечения.

Вывод

Таким образом, важнейшие процессы жизнедеятельности организма человека – реализация генетической информации, образование клеточных и субклеточных структур, метаболические процессы, выработка энергии, функционирование всех органов и систем – имеют зависимость от качественного и количественного содержания в организме минеральных веществ. Элементный гомеостаз может быть нарушен при недостаточном поступлении эссен-

циальных и/или избыточном поступлении в организм токсических элементов. Для диагностики нарушений элементного гомеостаза и оценки эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий в настоящее время наиболее информативны методы атомно-абсорбционной спектрометрии (AAS), атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме (ICP AES), ионометрии. Наиболее достоверным показателем концентрации минеральных веществ в тканях являются волосы.

Литература

1. Абатуров А. Е. Микроэлементный баланс и противoinфекционная защита у детей // *Здоровье ребенка*. – 2008. – № 1 (10). – С. 47 – 50.
2. Авцын А. П., Жаворонков А. А., Риш М. А. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 46 с.
3. Агаджанян Н. А., Скальный А. В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. – М.: изд-во КМК, 2001. – 83 с.
4. Бабенко Г. А. Микроэлементозы человека: патогенез, профилактика, лечение // *Микроэлементозы в медицине*. – 2001. – № 2 (1). – С. 2 – 5.
5. Башкірова Л., Руденко А. Біологічна роль деяких есенційних макро-та мікроелементів (огляд) // *Ліки України*. – 2004. – № 10. – С. 59 – 65.
6. Бут Г. Микроэлементы и их роль в обеспечении иммунного ответа // *Новости медицины и фармации*. – 2008. – № 4 (235). – С. 13.
7. Громова О. А. Школа по витаминам и микроэлементам. – М., 2004. – 59 с.
8. Громова О. А., Кудрин А. В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. – М.: Алев-В., 2001. – 272 с.
9. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Заплатников А. Л. Профилактика дефицита витаминов и микроэлементов у детей: Справочное пособие для врачей. – М., 2000. – 74 с.
10. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А., Скальная М. Г., Громова О. А. Иммунофармакология микроэлементов. – М.: изд-во КМК, 2000. – 537 с.
11. *Металлы при остеоартрозе* / Под ред. О. В. Синяченко. – Д: Норд-Пресс, 2008. – 404 с.
12. *Нарушения минерального обмена у человека (методическое пособие для врачей)*. – Д., 2006. – 82 с.
13. Радучич О. Азбука здоровья // *Здоров'я України*. – 2007. – № 5. – С. 57.
14. Ребров В. Т., Громова О. А. Витамины и микроэлементы. – М., 2003. – С. 9 – 19.
15. Роль микро- и макроэлементов в жизнедеятельности организма // *Medicus Amicus*, 2004. – №4. – С.18 – 23.
16. Серебровская Н. Микроэлементы и здоровье // *НУВЕЛЬ ЭСТЕТИК*, 2004. – № 6. – С. 11 – 16.
17. Скальный А. В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. – М.: изд-во КМК, 2001. – 96 с.
18. Benes B., Sladka J., Spevackova V., Smid J. Determination of normal concentration levels of Cd, Cr, Cu, Hg, Pb, Se and Zn in hair of the child population in the Czech Republic // *Centr. Eur. J. Public Health*. – 2003. – Vol. 11, №4. – P. 184 – 186.
19. Campbell J. D. Lifestyle, minerals and health // *Med. Hypotheses*. – 2001. – Vol. 57, № 5. – P. 521 – 531.
20. Cavill I., Auerbach M., Bailie G. R. Iron and the anaemia of chronic disease: a review and strategic recommendations // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2006. – Vol. 22, №4. – P. 731 – 737.

Резюме

ЗНАЧЕННЯ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ ВОЛОССЯ В ДІАГНОСТИЦІ ПОРУШЕНЬ ЕЛЕМЕНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ І В ОЦІНЦІ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИЧНИХ І ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ

Нагорная Н.В., Дубовая А.В., Гончаренко І.П., Морозова І.А., Цуркан М.А., Алферов В.В., Піклун В.Л.

Елементний гомеостаз може бути порушений при недостатньому надходженні есенціальних і/або надмірному надходженні в організм токсичних елементів. Найбільш достовірним показником концентрації мінеральних речовин в тканинах є волосся. Підібрана комбінація апаратури провідних світових виробників (THERMO ELECTRON, США; METTLER TOLEDO, Швейцарія; СЕМ, США) дозволяє з мінімальними витратами для хворого, високою точністю і швидкістю досліджувати такі хімічні елементи, як Al, As, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Cl, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Si, Sn, Sr, Tl, V, Zn в різних біосубстратах. Отримані результати дозволили провести індивідуальну корекцію виявлених порушень елементного гомеостазу, що привело до поліпшення самопочуття і стану 117 дітей (95,1%), а контрольний спектральний аналіз волосся забезпечив чіткий контроль ефективності лікування.

Ключові слова: елементний гомеостаз, аналіз волосся, ICP AES

Resume

VALUE OF HAIRS SPECTROLOGY IN DIAGNOSTICS OF ELEMENT HOMOEOSTASIS VIOLATIONS AND IN THE ESTIMATION OF EFFICIENCY OF PROPHYLACTIC AND MEDIATE REHABILITATION MEASURES

Nagornaya N.V., Dubovaya A.V., Goncharenko I.P., Morozova I.A., Curkan M.A., Alferov V.V., Piklun V.L.

An element homoeostasis can be broken at the insufficient entering of essential and surplus entering of toxic elements to organism. The most reliable index of concentration of minerals are hairs. Combination of apparatus of leading world producers (THERMO ELECTRON, the USA; METTLER TOLEDO, Switzerland; СЕМ, the USA) to probe such chemical elements (Al, As, B, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Cl, Fe, Hg, I, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, S, Sb, Se, Si, Sn, Sr, Tl, V, Zn) in different biosubstrates. The got results allowed to conduct the individual correction of found out violations of element homoeostasis, that resulted in the improvement of feel and state 117 children (95,1%), and the control spectrology of hairs provided clear control of efficiency of therapy.

Keywords: *element homoeostasis, analysis of hairs, ICP AES*

Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616-073+621.317.42.616-057+621.791:00.5

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЗМЕ ЖЕЛЕЗА С ПОЗИЦИИ ПРОФПАТОЛОГА

Лубянова И.П.

Институт медицины труда АМН Украины, г. Киев. e-mail – lubip@svitonline.com

Ключевые слова: метаболизм железа, гемохроматоз, производственная среда

До настоящего времени гигиенисты считают железо и его оксиды малотоксичными химическими веществами IV класса опасности по гигиенической классификации и возможность развития хронической интоксикации этим металлом и его оксидами в условиях производства не рассматривается [1-4].

В токсикологической практике принимается во внимание токсичность железа в основном только при острых отравлениях медикаментозными препаратами, содержащими железо. Вместе с тем в общей клинике в последние годы возросло внимание к биологии железа, изменениям в организме, связанным с накоплением железа [5, 6]. Изучаются причины повышенного его поступления, патогенез, методы диагностики, лечения патологии, обусловленной токсичностью «хронической перегрузки организма железом» (iron overload). Реакция организма на воздействие неблагоприятных факторов окружающей, в том числе и производственной среды, зависят от метаболизма железа. Оценка его представляет интерес и для экологов, профпатологов, гигиенистов труда [6, 7].

Железо – незаменимый элемент, необходимый для жизнедеятельности почти всех живых организмов на Земле. Участвуя в энергетическом обеспечении клеток, железо необходимо как для организма млекопитающих, растений так и для микроорганизмов, в том числе и патогенных [8-10].

В организме человека железо, как эссенциальный элемент, обеспечивает

функционирование более сотни белков и ферментов. Биологическая ценность железа обусловлена способностью легко менять валентность в широком диапазоне pH, т.е. способностью легко принимать, образуя окисленную или ферри- форму железа (Fe^{3+}) или отдавать электроны в процессе восстановления железа с образованием ферро- формы железа (Fe^{2+}) [10, 11].

Способность железа легко окисляться и восстанавливаться определила многогранность его функций, незаменимость другими металлами в сложных биохимических процессах связывания, транспорта и передачи кислорода акцепторным клеткам и тканям, обеспечивая клеточное дыхание, участие в метаболических превращениях белков, жиров и углеводов, эндогенных метаболитов и ксенобиотиков. Исследования последних лет показали непосредственное влияние ионов железа на процессы митоза, неспецифическую реакцию иммунной системы, синтез ДНК (в составе коэнзима редуктазы рибонуклеотидов), участие в синтезе коллагена [10-14]. Нарушение метаболизма железа в организме, его недостаток или избыточное содержание, определяют патогенез большинства заболеваний [5, 7, 10, 14].

Оптимальный баланс железа в клетках организма обеспечивается тщательным жестким контролем за поступлением железа, его распределением в соответствии с потребностями между клеточными структурами и последующим выведением из клетки, а также за управлением этими процесса-

ми [6, 15-19].

В организме здорового человека содержится в среднем 4,0-4,5 г железа в результате поступления его через плацентарный барьер (в период внутриутробного развития), через желудочно-кишечный тракт (основной путь), органы дыхания - второй по значимости естественный путь поступления различных соединений в организм [18, 20]. Возможно также парентеральное введение в составе железосодержащих препаратов или при переливании крови, эритроцитарной массы [7, 14].

Ежедневные потери железа чрезвычайно малы, порядка 1 мг в день. В основном они осуществляются через пищеварительный тракт: десквамацию эпителиальных клеток кишечника, микро кровотечений и потерь с желчью. Железо также теряется и при десквамации эпителиальных клеток кожи, пототделении и в меньшей степени с мочой, а у женщин детородного возраста – в период менструации и во время родов. Содержание железа в организме в

норме регулируется только его абсорбцией в пищеварительном тракте, т.к. регуляция его экскреции отсутствует и она осуществляется пассивно [19]. Интестинальная абсорбция, обеспечивает гомеостаз железа на уровне целостного организма.

Выделяют следующие механизмы регуляции абсорбции железа в кишечнике: алиментарный регулятор запасов железа в организме, эритроидный, связанный с активностью эритропоэза в костном мозге, анемический, гипоксический (гипоксемический), воспалительный процесс [7, 15, 16].

До 45-летнего возраста содержание железа в организме женщин заметно ниже, чем у мужчин. В последующие годы этот показатель увеличивается и сравнивается с таковым у мужчин. Основная часть железа приходится на гемоглобин (57%) и миоглобин (9%). Существенная доля его присутствует в клетках в виде негемовых запасов железа - ферритине и гемосидерине. Небольшое, но высокоактивное

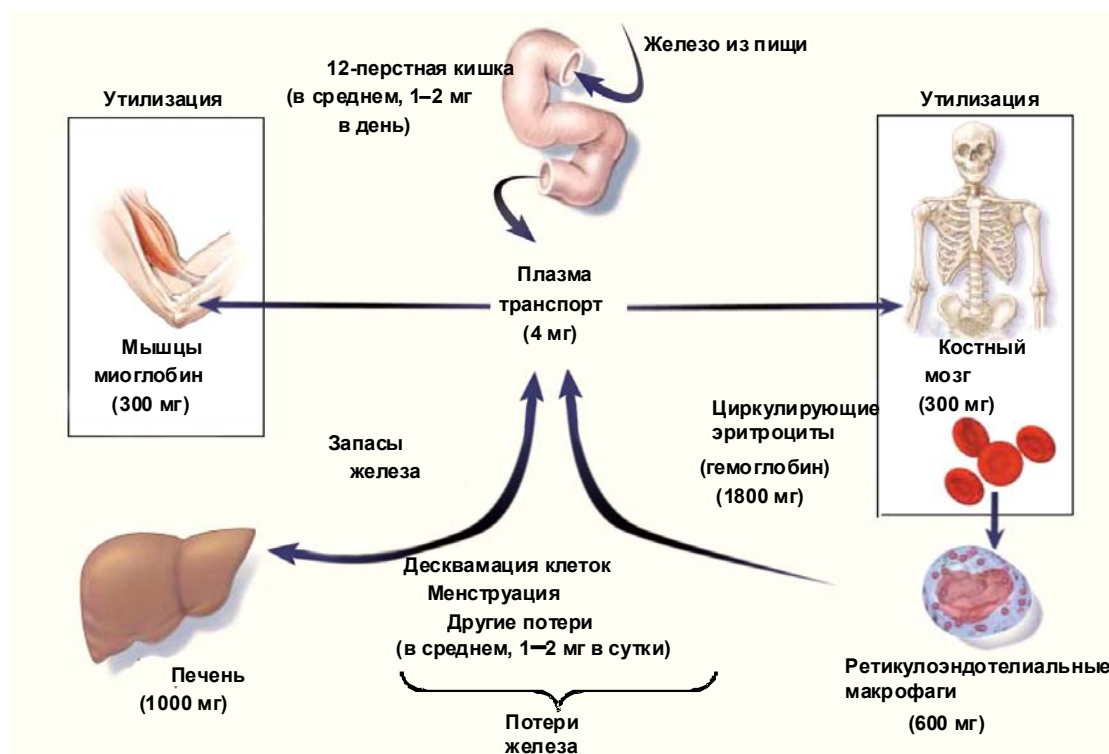


Рис. 1. Распределение и запасы железа в организме [19]

количество этого биометалла находится в цитохромах дыхательной цепи, каталазе, пероксидазе и других железосодержащих ферментах. В плазме содержится около 4 мг железа, концентрация его у здорового человека может варьировать в широких пределах.

Железо в организме человека совершает почти замкнутый кругооборот (рис. 1). Освобождаясь при разрушении эритроцитов, оно реутилизируется, причем этот процесс сопровождается частичным (от 5 до 25 мг) выделением железа с желчью в кишечник и затем всасыванием его с участием энтероцитов в кровь и повторным включением в общий баланс организма [8, 19].

По данным Международной комиссии по радиологической защите (Публ. 2, 1961, цит. по [20]), величина биологического периода полувыведения железа (T_6) составляет ~ 1800 суток. Это свидетельствует о том, что железо относится к высоко кумулятивным элементам.

Все железосодержащие и железозависимые белки по характеру их связи с этим биоэлементом, а также с учетом их функции можно разделить на четыре группы, в том числе три составляют стабильный пул железа и одна группа – лабильный пул железа (Табл.

1.)

Самая большая группа ферропротеинов объединяет гемсодержащие белки, включающие приблизительно 2/3 железа. К ним относятся гемоглобин, миоглобин, нейроглобин, циклооксигеназа, NO-синтаза, цитохромы дыхательной цепи (a_1, a_3, b_1, b_5, c), цитохром P_{450} , каталаза, пероксидазы (миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза) и другие.

Гем является конечным продуктом в цепи превращений порфиринов в результате включения Fe^{2+} в протопорфириновое кольцо при участии фермента феррохелатазы, чувствительного к воздействию свинца (рис. 2). Угнетение активности этого фермента нарушает утилизацию железа, и оно может накапливаться, связываясь с другими белками и лигандами.

Следующую группу составляет негемовое железо, включающее железосерные белки и железофлавопротеиды, к которым относятся негемовые ферменты митохондрий, также участвующие в транспорте электронов, но содержащиеся в своем составе больше железа, чем цитохромы. Эта группа включает НАДН-дегидрогеназу, сукцинатдегидрогеназу, ксантиноксидазу, а также специализированный железосерный белок нуклеинового обмена - рибонуклеотид редуктазу, оксигеназы, в том числе липоксигеназу [9, 23].

Трансферрин, лактоферрин, ферритин и гемосидерин представляют группу ферропротеидов транспортного и резервного железа, они иммунологически близки и относятся к антигенам широкой межорганной специ-

Железосодержащие комплексы в организме человека

СТАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА (связанный с белками)			ЛАБИЛЬНЫЙ ПУЛ ЖЕЛЕЗА
Гемопротейны	Негемовые ферменты	Транспортные и депонирующие формы	Низкомолекулярные комплексы
Гемоглобин Миоглобин Нейроглобин Каталаза Циклооксигеназа NO-синтаза Пероксидазы: миелопероксидаза, тиреопероксидаза, лактопероксидаза. Цитохромы $a_1, a_3,$ b_1, b_5, c Цитохром P_{450} и др.	НАДН2-дегидрогеназы Сукцинатдегидрогеназа Супероксиддисмутаза Рибонуклеотидредуктаза Оксигеназы, в т.ч. липоксигеназа	Транспортное: β -глобулины - <i>трансферрин,</i> <i>лактоферрин,</i> <i>ферритин</i> Резервное железо: <i>ферритин,</i> <i>гемосидерин,</i> <i>α-фетопротеин</i>	Железо, связанное с лигандами: <i>цитратом,</i> <i>АТФ,</i> <i>цистеином</i> <i>Железосерные кластеры:</i> <i>$FeS, 2Fe_2S, 4Fe_4S$ и др.</i> <i>Аконитаза</i> <i>$NO-Fe^{21}$</i> <i>$CO-Fe^{22}$</i>

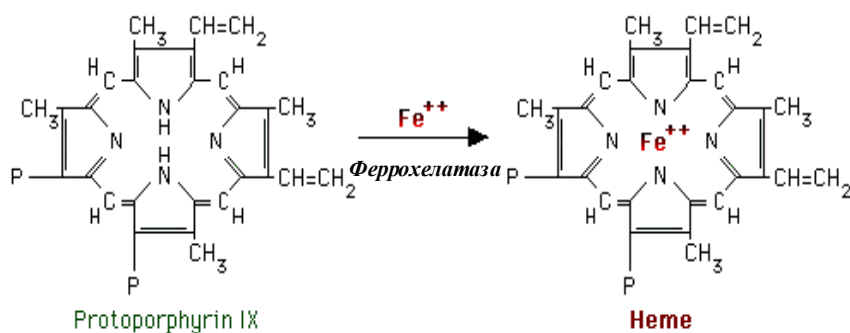


Рис. 2. Схема образования гема из протопорфирина

фичности. Многие авторы подчеркивают иммуносупрессивную роль ферритина и относят его к опухолевым маркерам или ассоциированным с опухолью антигенам [23, 24].

Транспорт железа между органами и тканями обеспечивают трансферрин, ферритин, а также лактоферрин, встречающийся практически во всех биологических жидкостях (молоке, слезах, в секретах желудка и бронхиального дерева) [8, 19, 25]. Трансферрин и лактоферрин могут связывать только трехвалентную форму железа и передавать его клеткам через трансферриновые и лактоферриновые рецепторы. Для транспорта трансферрином двухвалентное железо окисляется в местах выхода его из клеток при участии белка с ферроксидазной активностью - гефестина, аналога церрулоплазмينا [26, 27]. В сыворотке крови здорового человека трансферрин обычно на 30% связан с железом,

Интересно отметить, при попадании пыли асбеста и других волокнистых пылей в легкие железопротеиновый комплекс - лактоферрин, синтезируемый альвеолярными макрофагами [28, 29], окутывает эти волокна, образуя асбестовые или ферругинозные тельца [30].

Низкомолекулярные комплексы представлены пулом лабильного железа (ПЛЖ) с такими лигандами как цит-

рат, АТФ, цистеин и др. [17, 18, 31], железосерные комплексы. В последние годы отмечена высокая аффинность оксида азота (NO) и оксида углерода (CO), которые образуются при участии ферментов NO-синтазы (NOS) и гемоксигеназ (HO), к Fe^{2+} . Комплексы железа с NO

и CO влияют на экспрессию железорегулирующего белка (IRP), контролирующего синтез ферритина, трансферриновых рецепторов (ТФР), транспортеров железа (ферропортина и двухвалентного переносчика металлов), а, следовательно, поступление и накопление железа в организме, а также его метаболизм. Высоким сродством оксида азота с лабильным железом и железопротеинами объясняют механизмы регуляции ряда биохимических процессов [21, 22].

Оксид углерода, который образуется в макрофагах в процессе деградации гемоглобина при участии HO, связывая Fe^{2+} , выполняет антиоксидантную функцию. Известна роль двухвалентных препаратов железа в качестве антидота при интоксикации оксидом углерода [32]. В свою очередь такую же роль, вероятно, играет и CO по отношению к высоко агрессивной ферроформе железа (Fe^{2+}).

Современные технологии в области молекулярной химии и генетики позволили выделить в чистом виде более 20 белков, принимающих участие в метаболизме железа, расшифровать структуру белков, которые регулируют обмен железа: ферритин, трансферрин, трансферриновые рецепторы, дивалентный металлтранспортер (ДМТ-1) ферропортин, гепсидин, гефестин, церулоплазмин, гемоксигеназа, фра-

Таблица 2

Белки, принимающие участие в метаболизме железа [15-17, 26,27]

Белок	Символ	Ген	Функция
Ceruloplasmin <i>Церулоплазмин</i>	CP ЦП	<i>CP</i>	Ферроксидазная активность, окисление Fe ²⁺ в Fe ³⁺
DMT1 <i>Дивалентный металлотранспортер</i>	NRAMP2, DCT1, DMT1	<i>SLC11A2</i>	Дивалентный транспортер металлов (импортер)
Duodenal cytochrom b <i>Дуоденальный цитохром b</i>	Dcytb, STEAP3	<i>Dcytb</i>	Дуоденальная ферриредуктаза, восстановление Fe ³⁺ в Fe ²⁺ в энтероцитах
Ferritin H и L <i>Ферритин H и L</i>	FT Ф	<i>FT</i>	Белок накопления Fe ³⁺ (фракция H-ферроксидазная активность)
Ferroportin <i>Ферропортин</i>	IREG1, MTP1	<i>SLC40A1</i>	Трансмембранный транспортер Fe ²⁺ (экспортер)
Fratxin <i>Фратаксин</i>	FXN	<i>FXN</i>	Митохондриальный шаперон железа
Glutaredoxin 5 <i>Глутаредоксин5</i>	GRX5	<i>GLRX5</i>	Участие в биогенезе Fe-S кластера
Heme carrier protein <i>Гемэкспортер</i>	HCP, FLVCR	<i>Human HCP1?</i>	Белок переноса гема в энтероцит
Hephaestin <i>Гепестин</i>	HEPH	<i>HEPH</i>	Аналог церулоплазмينا, ферроксидазная активность.
Heme oxygenase1 <i>Гемоксигеназа1</i>	HO-1	<i>HMOX1</i>	Разрушение гема с освобождением Fe ²⁺ и образованием оксида углерода (CO) и биливердина. (макрофаги селезенки, легких и др. органов)
Hemojuvelin <i>Гемювелин</i>	RGMC	<i>HFE2</i>	Корцептор белков костного мозга
Hepcidin <i>Гепсидин</i>	LEAP1	<i>HAMP</i>	Железорегулирующий гормон, инактивирует ферропортин и разрушает
HFE	HFE	<i>HLA-H</i>	Регулятор экспрессии гепсидина, взаимодействие с TFR1 и TFR2 .
Integrin-mobilferrin protein <i>Белок интегрин-мобилферритин</i>	IMP		Альтернативный Fe ³⁺ транспортный белок (энтероцит, макрофаг, гепатоцит)
IRP-1, IRP-2 <i>Железорегулирующий белок 1 и 2</i>	IRP-1, IRP-2	<i>IRP-1, IRP-2</i>	IRP-1 включает (4Fe-4S – аконитаза) кластер. IRP-1 и IRP-2 участвуют в регуляции синтеза ферритина, трансферрина, TFR1, ферропортина, митохондриальной аконитазы, синтазы δ-аминолевулиновой кислоты.
Mitoferrin <i>Митоферрин</i>	MFRN	<i>MSCP; SLC25A37</i>	Митохондриальный импортер железа с участием феррохелатазы в протопорфирин
Transferrin <i>Трансферрин</i>	Tf Тф	<i>TF</i>	Белок плазмы для доставки Fe ³⁺ к TFR1 и TFR2
Transferrin receptor-1 <i>Трансферриновый рецептор-1</i>	Tfr-1, TфP-1	<i>TFR1</i>	Рецептор для передачи двух атомов Fe ³⁺ трансферрина через клеточную мембрану
Transferrin receptor-2 <i>Трансферриновый рецептор-1</i>	Tfr-2, TфP-2	<i>TFR2</i>	Сенсор, регулирующий экспрессию гепсидина, может участвовать в сигнализации (связи) комплекса с HFE

токсин, меланотрансферрин и др. (табл. 2.)

Исследования, выполняемые на целостном организме и культурах кле-

ток, животных, в том числе и животных с конкретными генетическими повреждениями, позволили открыть гены, ответственные за синтез белков, прини-

мающих участие в метаболизме железа, механизмы, активирующие (экспрессирующие) их функцию или подавляющие её (табл. 1). Следует отметить, что все эти белки можно обнаружить в любой клетке живого организма, однако их соотношения, выраженность экспрессии генов, участвующих в метаболизме железа, зависят от функциональных особенностей клетки и специфичны для каждого органа [15-17 и др.].

Регуляция гомеостаза железа осуществляется как на уровне целостного организма, так и на уровне клеток и внутриклеточных структур всех органов и тканей по общим принципам с участием конкретных специфических генных структур, контролирующих синтез белков, принимающих участие в метаболизме железа [15, 33].

Внутриклеточная регуляция метаболизма железом осуществляется при участии системы железорегулирующий элемент/железорегулирующий белок (IRE/IRP), которая позволяет каждой клетке определять количество проникающего в нее железа и перенаправлять его при необходимости в сторону ферритина в целях предохранения клетки от пагубного эффекта перегрузки цитозольным железом [7, 33].

Внутриклеточная регуляция метаболизма железом осуществляется при участии системы железорегулирующий элемент/железорегулирующий белок (IRE/IRP), которая позволяет каждой клетке определять количество проникающего в нее железа и перенаправлять его при необходимости в сторону ферритина в целях предохранения клетки от пагубного эффекта перегрузки цитозольным железом [7, 33].

Эта система обеспечивает синтез ферритина и трансферриновых рецепторов (ТФР1), эритропоэтической синтазы δ -аминолевулиновой кислоты (δ -ALAS), которая необходима для синтеза гема, митохондриальной аконитазы, ферропортина, 1 (DMT1) и трансферри-

на в незэритроцитарных и эритроидных клетках.

Следует отметить, что DMT1 участвует в переносе через клеточные и внутриклеточные мембраны не только Fe^{2+} , но и других двухвалентных металлов, таких как Mn, Cu, Ni, Zn, Co, V, Cr, и Ti [34]. Вероятно, более высокой аффинностью DMT1 к Fe^{2+} можно объяснить ограничение поступления Mn через легкие в кровь и в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) при повышенном или даже нормальном содержании железа в организме. Гипосидеремия способствует более активному поступлению марганца через легкие в кровь и ГЭБ в головной мозг [35]. Продолжает дискутироваться вопрос о возможности развития марганцевого паркинсонизма у электросварщиков [36,37].

Роль универсального гуморального регулятора метаболизма Fe выполняет гепсидин, который впервые был выделен из плазмы в 2000 году в Германии под названием «экспрессированный печенью антимикробный пептид» [38]. Гепсидин представлен 25 аминокислотным пептидом (гормоном), богатым цистеином, с 4 дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени, моноцитах и нейтрофилах, а также в альвеолярных макрофагах [39]. Гепсидин является отрицательным регулятором захвата Fe в тонком кишечнике и выхода его в кровеносное русло, а также и выхода Fe из макрофагов. Экспрессия гепсидина ведет к дефициту Fe. Ген синтеза гепсидина экспрессируется медиаторами воспаления (LPS, IL-1, IL-6, и др.), повышенным уровнем железа в крови, и угнетается при гипоксии и активации гемопоеза (в частности при гемолизе эритроцитов) [38]. Гепсидин отвечает за развитие анемии хронического воспаления [40].

Гепсидин также принимает участие в развитии рефрактерной анемии при хронической интоксикации свинцом. Угнетая активность ферментов

синтеза порфиринов, в частности феррохелатазы, свинец нарушает включение молекулы железа в протопорфириновое кольцо. Невостребованное железо может повысить уровень его в плазме, провоцируя экспрессию выработки гепсидина [41]. Вместе с тем, анемия вследствие нарушения синтеза гема и гемолиза эритроцитов, который развивается при воздействии свинца, а также гипотетическая возможность функциональных изменений гепсидина при взаимодействии с тиоловым ядом (связывание SH групп), должны подавлять активность гепсидина, а, следовательно, открывать путь железу в энтероцитах и выход железа из макрофагов».

Гемическая и тканевая гипоксия, которая развивается при свинцовой интоксикации, ингибирует синтез гепсидина, открывается путь транспорта железа из энтероцитов в кровяное русло, а также высвобождение железа из макрофагов.

За ограничение абсорбции Fe в кишечнике отвечает HFE - трансмембранный белок семейства белков основного комплекса гистосовместимости класса 1. HFE дикий взаимодействует с β_2 -микроглобулином (β_2m) и направляется на поверхность клетки. Комплекс HFE- β_2m связывает трансферриновые рецепторы (ТФР) с высокой аффинностью, близкой к трансферрину (Тф), тем самым, блокируя возможность соединения Тф с ТФР, что, естественно, препятствует возможности доставки Fe тканям.

Мутации этого белка (С282Y и Н63А) приводят к постоянному неограниченному накоплению Fe в тканях, к тяжелой перегрузке Fe и гемохроматозу. Выработка гепсидина коррелируется количеством свободных HFE молекул на поверхности клетки. Мутации в гене HFE при этом ответственны за снижение выработки гепсидина и несоответствующую интестинальную абсорбцию железа [42].

Гомеостаз железа обеспечивается в первую очередь регуляцией его всасывания в связи с ограниченной способностью к выделению этого элемента. В норме в кишечнике всасывается около 10% железа, поступающего с пищей, что должно составлять в среднем от 1 мг до 2 мг, т.к. приблизительно столько же (около 1 мг) выводится из организма. Если в организм человека поступает 4 мг железа в сутки, то через 10 лет запасы его в организме превысят 10 г. По данным [7] более, чем 5-граммовый избыток железа приводит к развитию тяжелой перегрузки организма железом с последующими характерными клиническими проявлениями – гепатит, сахарный диабет и гипогонадизм, миокардиопатия, артропатия, дегенеративные изменения нервной системы (Паркинсонизм, болезнь Альцгеймера и др.), понижение устойчивости к инфекционным заболеваниям, в том числе к туберкулёзу и СПИДу, ускорение темпов старения. Имеются достаточно убедительные данные о том, что избыток железа в организме не только способствует, но и может быть непосредственной причиной развития рака [43].

Состояние, при котором железо, накапливаясь в различных органах (печень, поджелудочная железа, сердце, другие органы), приводит к повреждению их структуры и нарушению функций, получило определение - «гемохроматоз» [7, 10, 19]. Повреждение организма ядами, введенными извне (экзогенные) или образовавшимися внутри (эндогенные) имеет своё определение, согласно БМЭ, - интоксикация (экзогенная или эндогенная). С позиции токсикологов и профпатологов гемохроматоз следует рассматривать как хроническую интоксикацию железом [44].

В условиях производства существенно возрастает роль ингаляционного пути поступления железа в организм. Развитие характерных для перегрузки

Таблица 3

Рабочая классификация перегрузки организма железом

<p>ПЕРВИЧНАЯ ПЕРЕГРУЗКА ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ ИЛИ ПЕРВИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ (наследственный, идиопатический).</p> <p>HFE - ассоциированный (C282Y гомозиготы и C282Y/H63D гетерозиготы);</p> <p>HFE - не ассоциированный (HJV варианты, hepcidin варианты, TFR варианты, ferroportin варианты) и др.</p>	<p>ВТОРИЧНАЯ ПЕРЕГРУЗКА ОРГАНИЗМА ЖЕЛЕЗОМ ИЛИ ВТОРИЧНЫЙ ГЕМОХРОМАТОЗ</p> <p>Чрезмерное поступление железа в организм</p> <p>А. Пероральное</p> <ul style="list-style-type: none"> - вследствие длительной, бесконтрольной терапии препаратами железа; - алиментарный (ГХЗ африканского племени Банту). <p>Б. Парентеральное</p> <ul style="list-style-type: none"> - бесконтрольное в/в введение препаратов железа; - бесконтрольные гемотрансфузии; <p>В. Ингаляционное <i>(в условиях производства – у электросварщиков, литейщиков, плавильщиков черных металлов и др.).</i></p> <p>Метаболический гемохроматоз</p> <ul style="list-style-type: none"> - гепатиты и цирроз печени (алкогольный, инфекционный и др.); - гемолитическая анемия; - анемии, связанные с неэффективным эритропозом и недостаточной утилизацией железа в костном мозге (β-талассемия и др.); - наследственные порфирии (Porphyria cutanea tarda - PCT и др.); - вторичные порфирии и недостаточная утилизация Fe в костном мозге при интоксикации свинцом и другими поллютантами, в том числе профессиональной этиологии. <p>Смешанные формы перегрузки организма железом</p>
--	--

организма железом клинических синдромом возможно у рабочих сварочных профессий, сталелитейщиков, рабочих, занятых добычей и переработкой железной руды, а также в «свинцовых» профессиях. Так, при соблюдении ПДК в воздухе рабочей зоны для оксидов железа (6 мг/м^3) при 30% абсорбции их в легких в течение рабочей смены в организм может поступить около 4 мг железа. Следовательно, через 10 лет возможно накопление в организме более 8 г железа. Такие запасы создают угрозу для развития характерных для перегрузки организма железом патологических изменений.

Следует отметить, что нарушения порфиринового обмена, характерные для воздействия свинца и других загрязнителей окружающей среды (хлор-

бензол, трихлорэтилен, стирол и др.) могут также приводить к развитию перегрузки организма железом, аналогично изменениям метаболизма железом, которые наблюдаются при алкогольном гепатите и поздней кожной порфирии [44-46].

Выводы

Данные литературы, а также собственный опыт дают основание предложить рабочую классификацию гемохроматоза (табл. 3), в которой классификация гемохроматоза 1999 года [44, 47] дополнена формами патологии, которая, с нашей точки зрения, может развиваться и в условиях производства (выделено курсивом).

Понимание метаболизма железа, его роли в развитии патологических из-

менений дают возможность определить маркеры риска развития патологии и разрабатывать методы предупреждения накопления железа в организме в условиях производства, совершенствовать методы ранней диагностики и терапии, что будет способствовать сохранению здоровья трудящихся.

Литература

1. СП 4617-88 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны (Москва, 1988)
2. СП 5800-91 Дополнение N 6 к Предельно допустимым концентрациям (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны N 4617-88 от 26 мая 1988 г. (Москва, 1991)
3. Переліки-доповнення 1-7 до „Предельно-допустимых концентраций (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны N 4617-88”, затверджених МОЗ СРСР в период з 1988 року по листопад 1991 року.(Перелік 1.1.3, 1.1.5-2003, МОЗ України),
4. ГН 2.2.5.1313-03 Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны (Москва, 2003)
5. Weinberg E.D. Iron Loading and Disease Surveillance.//Emerg Infect Dis. 1999 May-Jun;5(3):346-52.
6. Andrews N. C. Forging a field: the golden age of iron biology. / Blood, 15 July 2008, Vol. 112, No. 2, pp. 219-230.
7. Болезни перегрузки железом (гемохроматозы). /Под ред. А.Г. Румянцева и Ю.Н.Токарева – М: ИД Медпрактика – М, 2004, 325 с.
8. Белоус А.М., Конник А.Т. Физиологическая роль железа. - Киев: Наукова думка, -1991 - 104 с.
9. Островская Л.К. Железо в растительном мире и карбонатный хлороз - Киев.: Наукова думка. - 1993. -148 с.
10. Iron and human disease. //Ed. by Randall BnLauffer - CRC Press, Boca Raton Ann Arbor London - Tokio, 1992. - 534 p.
11. Goswami T, Rolfs A, Hediger MA. Iron transport: emerging roles in health and disease. //Biochem Cell Biol. 2002; 80(5):679-89.
12. Buerke U., Schneider J., Rцsler J., H.-J. Woitowitz H.-J. Interstitial pulmonary fibrosis after severe exposure to welding fumes.// Am. J. Ind. Med. 2002. 41:259-268.
13. Porto G, De Sousa M. Iron overload and immunity.//World J Gastroenterol. 2007 Sep 21;13(35):4707-15.
14. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. Iron deficiency and overload.// Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2003:40-61. Review.
15. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 2004;117:285-297.
16. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of iron homeostasis. N Engl J Med 2005;352:1741-1744.
17. Казюкова Т.В., Левина А.А., Цветаева Н.В., Мамукова Ю.И., Цыбульская М.М. Регуляция метаболизма железа. // Педиатрия. – 2006, - № 6, 2006, - С. 94-98.
18. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация. — М.: Медицина. – 1991. — 496 с.
19. Andrews N. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 341: 1986-1995.
20. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. — М.: Медицина. – 1985. — 288 с
21. Watts R. Effects of nitrogen monoxide and carbon monoxide on molecular and cellular iron metabolism: mirror-image effector molecules that target iron.// Biochem J. 2003 Feb 1;369(Pt

- 3):429-40.
22. Wu L., Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. //Pharmacological reviews 2005 Vol. 57, No. 4, 585–630.
 23. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа. //Гематология и трансфузиология. - 1994. - Т. 39. - N 6. - С. 44-45.
 24. Подулясская А.Ю. Ферритины - история изучения и клиническое значение (обзор). //Советская медицина. - 1986. - N 2. - С. 79-83.
 25. Сергеева А.И., Султанова Г.Ф. Клиническое значение определения концентрации ферритина в сыворотке крови (обзор).// Казанский медицинский журналю - 1990. - N 3. - С. 204- 206.
 26. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Lainй F, Guillygomarc’h A, Guyader D, Moirand R, Deugnier Y. Clinical Consequences of New Insights in the Pathophysiology of Disorders of Iron and Heme Metabolism. //Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000:39-50.
 27. Cadet E., Gadenne M., Capront D., Rochette J. Donnes recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition // La revue de medecine interne 26 (2005) 315-324.
 28. Ерохин В.В. Функциональная морфология респираторного отдела легких. - М.: Медицина. - 1987. - 272 с.
 29. Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика. - Екатеринбург: УрО РАН. - 1995. -327 с.
 30. Churg AM, Warnock ML. Asbestos and other ferruginous bodies: their formation and clinical significance.// Am J Pathol. 1981 Mar;102(3):447-56.
 31. Beard JL, Dawson H, Pinero DJ. Iron metabolism: A comprehensive review. Nutr Rev 1996; 54:295-317.
 32. Оксенгендлер Г.И. Яды и противоядия. Л.: Наука, 1982. -С.116-129; 135-151.
 33. Kohgo Y., Ikuta K, Ohtake T., Yoshihiro Torimoto Y., Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload.// Int J Hematol. 2008 Jul;88(1):7-15.
 34. Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knцpfel M, Davidson T, Costa M, Paradkar P, Roth JA, Garrick LM. DMT1: which metals does it transport?//Biol Res. 2006;39(1):79-85.
 35. Brain JD, Heilig E, Donaghey TC, Knutson MD, Wessling-Resnick M, Molina RM. Effects of iron status on transpulmonary transport and tissue distribution of Mn and Fe.//Am J Respir Cell Mol Biol. 2006 Mar;34(3):330-7. Epub 2005 Dec 9.
 36. Racette B.A., et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment and pathophysiology // Neurology.- 2001.- V. 19.- No 56(1).- P. 8-13.
 37. Santamaria A.B., Cushing C.A., Antonini J.M., Brent L. Finley B.L.,Mowat F.S. State-of-the-science review: does manganese exposure during welding pose a neurological risk?// Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 10:417–465, 2007.
 38. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time_course analisis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. Blood. 2005; 106 (5): 1864–1866.Nguyen NB, Callaghan KD, Ghio AJ, Haile DJ, Yang F. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages.// Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Sep; 291(3):L417-25.

39. Nguyen NB, Callaghan KD, Ghio AJ, Haile DJ, Yang F. Hepcidin expression and iron transport in alveolar macrophages. //Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2006 Sep; 291(3):L417-25. Epub 2006 Apr 28.
40. Arnold J., Busbridge M., Sangwaiya A., Bhatkal B., Paskaran P., Pal A., Geoghegan F., Kealey T. Prohepcidin Levels in Refractory Anaemia Caused by Lead Poisoning. //Case Rep Gastroenterol 2008;2:49 –53.
41. Pietrangelo A. Physiology of iron transport and the hemochromatosis gene //Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282: G403-G414.
42. Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrototoxic disease. //Cancer Sci. 2009 Jan;100 (1):9-16.
43. Лубянова И.П. Хроническая интоксикация железом как профессиональное заболевание //”Український журнал з проблем медицини праці”. - 2005 -№ 2. – С.3-11.
44. Doss, M. O. Porphyrinurias and occupational disease. //Annals of the New York Academy of Sciences. – 1987 (514): 204–218.
45. Fujita H., Nishitani Ch. , Ogawa K. Lead, Chemical Porphyria, and Heme as a Biological Mediator. //Lead, Chemical Porphyria, and Heme as a Biological Mediator. // The Tohoku Journal of Experimental Medicine Vol. 196 (2002), No. 2 53-64
46. EASL International Consensus Conference Haemochromatosis // Journal of Hepatology 2000; 33:485-504
47. Lubyanova I. On the possibility of the occupational hemochromatosis development. //Mengen und Spurenelemente. 19. Arbeitstugung. – Fridrich -Schiller Universitat, Jena. – 1999. – S. 600-607.

Резюме

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА З ПОЗИЦІЇ ПРОФПАТОЛОГА

Лубянова І.П.

Розуміння метаболізму заліза, його ролі в розвитку патологічних змін дають можливість визначити маркери ризику розвитку патології і розробити методи попередження накопичення заліза в організмі в умовах виробництва, удосконалити методи ранньої діагностики і терапії, що сприятиме збереженню здоров'я трудящих. Запропонована робоча класифікація гемохроматозу, в якій класифікація гемохроматозу 1999 року доповнена формами патології, яка може розвиватися і в умовах виробництва.

Ключові слова: метаболізм заліза, гемохроматоз, виробниче середовище

Summary

MODERN CONCEPTIONS ABOUT THE METABOLISM OF IRON FROM THE POSITION OF THE OCCUPATIONAL PATHOLOGIST

Lubianova I.P.

The understanding of an iron metabolism, its role in development of pathological changes give the chance to define risk of development markers of a pathology and to develop methods to prevent the accumulation of iron in an organism in the occupational conditions of manufacture, to improve methods of early diagnostics and therapy that will promote preservation of health of workers. Working classification of hemaechromotosis which can be developed and in the occupational conditions was offered.

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 599.332

МЕТАЛЛОТИОНЕИН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ 3. ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА И ЕГО ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Пыхтеева Е.Г.

Украинский НИИ медицины транспорта, Одесса

Ключевые слова: металлотионеин, моча, медицинская диагностика

Введение

Интерес к свойствам и потенциальному применению металлотионеинов неуклонно возрастает в последние 30 лет. Для иллюстрации этого положения на рис. 1 приведена диаграмма, показывающая количество публикаций в международных реферируемых журналах по токсикологии (рис. 1), в которых «металлотионеин» указан в ключевых словах.

Металлотионеин – низкомолекулярный (6-7 кДа) цистеинсодержащий белок (до 30 процентов аминокислот – цистеин), не содержит в своем составе ароматических аминокислот [1]. Современный взгляд на строение МТн, его роль в транспорте эссенциальных металлов (цинка и меди) и детоксикации токсичных металлов (кадмия, ртути и др.) подробно изложен в статье [2], антиоксидантные свойства – в статье [3].

В последние годы, в связи с разработкой и внедрением в практику способа получения металлотионеинов методами генной инженерии, встал вопрос о возможности его практического применения в медицине, косметологии и других областях, а в связи с разработкой новых методов количественного анализа содержания металлотионеинов в биообъектах и биосредах человека, появляется большое количество

публикаций о масштабных медицинских и экологических мониторингах [4]. Многими исследователями [5], в том числе и нами, в экспериментах на животных при остром и хроническом воздействии, а также в клинических исследованиях показана потенциальная возможность использования содержания металлотионеина в крови и моче в качестве чувствительного биомаркера поражения функции печени [6, 7] и почек [8], а также одного из маркеров экзогенной или эндогенной интоксикации организма людей рядом тяжелых металлов.

Материалы и методы

Проведен литературный поиск и анализ данных, описанных в научных публикациях за последние 10 лет.

Результаты и их обсуждение Диагностическое значение МТн

По данным литературы [9], при попадании в организм ряда тяжелых металлов (например, кадмия, цинка, ртути), они первично связываются с альбумином

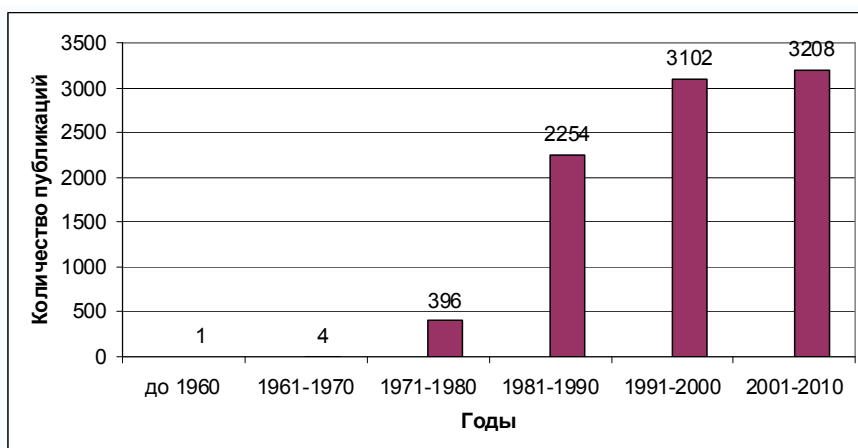


Рис. 1. Количество публикаций в реферируемых журналах по теме «металлотионеин»

и другими высокомолекулярными белками крови и транспортируются в печень, которая выступает метом синтеза МТн и перекомлексообразования металлов в высокоспецифичные и высокопрочные комплексы с ним. Комплекс металл-металлотионеин поступает в почки, где в клетках нефроэпителия происходит его деградация и выведение металлов из организма в виде низкомолекулярных соединений. Однако при металлонефропатиях при поступлении большого количества металлов в нефрон происходит его повреждение и нарушается фильтрующая функция почек, т.е. нарушается реабсорбция белков и в мочу попадают значительные количества белка. Наблюдается протеинурия. Частными случаями протеинурии являются ферментурии, металлотионеинурии, β_2 -микроглобулинурия.

В норме металлотионеин в моче здорового человека не определяется.

Наличие металлотионеина в моче говорит о тубулярной дисфункции. Первые работы о применении содержания МТн в моче для оценки состояния почек были проведены в Японии в 80-х годах прошлого века и были связаны с отравлением кадмием (болезнь Итай-итай) [10]. В это же время в экспериментах на животных было показано, что заметные концентрации МТн в моче наблюдаются при концентрации кадмия в печени 200 мкг/г и почках 300 мкг/г, т.е. при достаточно высоких поступивших дозах кадмия [11].

Пятикратное подкожное введение 5 мкмоль/кг·день CdCl_2 , HgCl_2 , CuSO_4 или ZnCl_2 белым крысам вызывало рост содержания меди и цинка в печени не только при введении этих металлов, но и при введении CdCl_2 , HgCl_2 , что может объясняться индуктивным синтезом МТн. Интересно, что введение $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ не изменяет содержания меди и цинка в печени.

Уровень МТн в моче контрольных крыс определяется на уровне $0,85 \pm 0,17$ мг/г креатинина. После 5 введения HgCl_2

наблюдался 25 кратный, CdCl_2 — в 9-кратный, CuSO_4 — 2 ZnCl_2 — 3-кратный рост концентрации МТн в моче [12]. Металлотионеин определяется в моче крыс на 4 день после экспозиции [13]

Важную роль играет взаимодействие тяжелых и эссенциальных металлов, что проявляется, например, в увеличении в 3-4 раза экскреции магния и кальция с мочой при двукратном интаперитонеальном введении крысам 0,5-1,0 мг/кг хлорида ртути [14]. Максимум экскреции наблюдается через 8-12 и 32-36 часов после первого введения. Пик металлотионеинурии наблюдается через 36 часов после максимального пика выведения ртути с мочой.

Опубликованы данные о возможности определения МТн-урии в мониторинговых исследованиях контингентов, у которых подозревается повышенный контакт с ТМ [15] радиоизотопным методом. В другом исследовании измерения проводились методом ELISA (иммуферментный анализ) [16]. Авторы показали, что уровень МТн в моче в группе детей, проживающей на территории, загрязненной двухвалентными металлами, был достоверно выше, чем у контрольной группы из «благоприятных» условий проживания. Метод ELISA рекомендован авторами как наиболее чувствительный и быстрый метод физико-химического определения концентрации МТн в моче, который позволяет проводить массовые исследования.

У женщин с повышенной экскрецией МТн с мочой наблюдается положительная корреляция между логарифмом концентрации металлотионеина в моче и логарифмом концентрации в моче меди, общего белка, α_1 -макроглобулина, β_2 -макроглобулина, мочевой кислоты и фосфатов. Это значит, что уровень МТн в моче может выступать индикатором почечной дисфункции, вызванной экспозицией кадмием [17].

При профессиональной экспозиции достаточно высокими дозами тяжелых

металлов мониторинг содержания МТн в моче может быть эффективным способом раннего выявления почечной дисфункции [18] наряду с определением содержания β_2 -микроглобулина. Уровень МТн в моче (при концентрации выше 1 мг/г креатинина) коррелирует с уровнем кадмия в крови и моче, а также с уровнем кадмия в печени и почках, определенном *in vivo* нейтронно-активационным методом. В более современном исследовании [19, 20] для целей ранней диагностики металлопатий исследована возможность применения определения экспрессии генов МТн в лимфоцитах периферической крови рабочих, профессионально контактирующих с кадмием. Эти уровни коррелировали с логарифмом содержания кадмия в крови и моче. Т.е. способность к экспрессии генов МТн лимфоцитами периферической крови *in vitro* обратно пропорциональна почечной тубулярной дисфункции и может использоваться как чувствительный биомаркер потенциальной восприимчивости конкретного человека к воздействию кадмия, т.е. к способности противостоять такому воздействию. Похожие масштабные исследования проведены в Австрии, где на большой группе студентов были выявлены наиболее восприимчивые к воздействию ТМ [21]. Это особенно важно для профессионального отбора в условиях страховой медицины, чтобы минимизировать вредное воздействие производственной среды.

В настоящее время исследование содержания МТн в моче людей, подвергшихся воздействию ТМ (кадмия, ртути, меди, цинка и др.) является широко распространенной процедурой [22, 23, 24].

Практическое применение металлотioneина

Особенности первичной и вторичной структуры молекулы МТн обуславливают его способность прочно связывать двухвалентные металлы, многие из которых весьма токсичны (кадмий, ртуть). МТн является одним из участников регуляции гомеостаза меди и цинка и

соотношения медь-цинк в тканях организма, что очень важно для их нормального функционирования. Кроме этого, высокое содержание свободных SH-групп в молекуле металлотioneина придает ему способность эффективно обезвреживать свободные радикалы, т.е. противостоять стрессорному воздействию окружающей среды и вредных привычек (например, курению).

В рекламных проспектах крупных косметических фирм, использующих инновационные технологии (например, L'Oreal, Faberlic, Mary Kay и др.) написано, что МТн помогает восстановить и продлить естественную молодость любого организма, а кремы и маски на его основе хорошо защищают кожу от вредного воздействия окружающей среды

Кроме того встречаются рекламные статьи о возможности применения МТн в виде пищевых добавок. Считается, что он помогает восстановить и продлить естественную молодость любого организма за счет мощного антиоксидантного эффекта, и даже позволяет отодвинуть наступление менопаузы у женщин.

На наш взгляд, к таким заявлениям следует относиться с достаточной долей осторожности, т.к. существует множество серьезных работ, подтверждающих, что комплекс кадмий-МТн или ртуть-МТн обладает гораздо большей нефротоксичностью при введении в организм, чем сами ртуть и кадмий в эквивалентных концентрациях [5, 25]

Кроме того, как всякий другой белок, металлотioneин подлежит деградации в желудочно-кишечном тракте с разрушением его структуры, поэтому введение его в пищевые добавки, по нашему мнению, нецелесообразно.

Выводы

Анализ литературы по диагностическому применению МТн позволяет утверждать:

1. Повышенное содержание МТн в крови не дает возможности диагностировать отравление или микроэле-

- ментоз (поскольку индукция синтеза МТн кроме ТМ вызывается еще рядом стрессорных воздействий) без знания концентрации металлов в биосредах, но является достаточно информативным дополнительным тестом.
2. Наличие МТн в моче людей в достаточно высоких концентрациях (выше 0,5 мг/г креатинина) свидетельствует о наличии ренальной дисфункции, наряду с содержанием b₂-микроглобулина, и может быть использовано для ранней диагностики металло-нефропатий.
 3. Уровень МТн в моче людей (при концентрации выше 1 мг/г креатинина) коррелирует с уровнем кадмия в крови и моче, а также с уровнем кадмия в печени и почках, определенном *in vivo* нейтронно-активационным методом.
 4. Вопросы практического применения МТн, синтезированного методами генной инженерии, активно обсуждаются, но пока не имеют под собой серьезной научной платформы. Эти аспекты нуждаются в дополнительных исследованиях.
- Литература**
1. Miles A.T., Hawksworth G.M., Beattie J.H., Rodilla V. Induction, regulation, degradation, and biological significance of mammalian metallothioneins. - *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* - V 35 - N 1 - P 35-70 - 2000
 2. Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. роль металлотионеина в транспорте металлов в организме - Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины - №4- С. 44-57.- 2009 г.
 3. Пыхтеева Е.Г. Металлотионеин: биологические функции. Антиоксидантные функции металлотионеина - Ж. Актуальные проблемы транспортной медицины - №1- С.111-116.- 2010 г.
 4. Okazaki Y., Namikawa K., Minami T. Studies of metals and metallothionein in tissue. - *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 2000, Mar; 120(3): 282-289
 5. Liu Y., Liu J., Habeebu S.M., Waalkes M.P., Klaassen C.D. Metallothionein-I/II null mice are sensitive to chronic oral cadmium-induced nephrotoxicity. *Toxicological sciences: an official journal of the Society of Toxicology*, 2000, Sep; 57(1):167-76
 6. Brewer G.J., Johnson V.D., Dick R.D., Hedera P., Fink J.K., Kluin K.J., Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. - *Hepatology*. 2000, Feb; 31(2):364-70.
 7. Brewer G.J., Zinc acetate for the treatment of Wilson's disease.- *Expert opinion on pharmacotherapy*.- 2001, Sep; 2(9):1473-7.
 8. Abe T., Kobayashi E., Okubo Y., Suwazono Y., Kido T., Shaikh Z.A. Nogawa K. Application of path analysis to urinary findings of cadmium-induced renal dysfunction.- *Journal of environmental science and health. Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering* - 2001; 36(1):75-87.V:
 9. Трахтенберг И.М., Шафран Л.М. Тиоловые яды. Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова.- М.: Медицина, 2002. – 608 с. Гл. 4. Тиоловые яды. – С. 111-175.
 10. Urinary metallothionein as a new index of renal dysfunction in «Itai-Itai» disease patients and other Japanese women environmentally exposed to cadmium. Tohyama C., Shaikh ZA, Nogawa K, Kobayashi E, Honda R. *Arch Toxicol*. 1982, Jul; 50(2):159-66. [Archives of toxicology]
 11. Metallothionein excretion in urine upon cadmium exposure: its relationship with liver and kidney cadmium. Tohyama C., Shaikh Z.A., Ellis K.J., Cohn S.H. *Toxicology*. 1981; 22(3):181-91.

- [Toxicology]
12. Urinary metallothionein and tissue metal levels of rats injected with cadmium, mercury, lead, copper or zinc. Lee Y.H., Shaikh Z.A., Tohyama C. *Toxicology*. 1983 Jul-Aug; 27(3-4):337-45. [Toxicology]
 13. Tohyama C, Shaikh ZA. Metallothionein in plasma and urine of cadmium-exposed rats determined by a single-antibody radioimmunoassay. - *Fundam Appl Toxicol*. 1981 Jan-Feb; 1(1):1-7. [Fundamental and applied toxicology : official journal of the Society of Toxicology]
 14. Increased urinary calcium and magnesium excretion in rats injected with mercuric chloride. Liu X.Y., Jin T.Y., Nordberg G.F. *Pharmacol Toxicol*. 1991, Apr; 68(4):254-9. [Pharmacology & toxicology]
 15. Biological monitoring for occupational cadmium exposure: the urinary metallothionein. Shaikh Z.A., Ellis K.J., Subramanian K.S., Greenberg A. *Toxicology*. 1990, Jul; 63(1):53-62. [Toxicology]
 16. Enzyme-immunoassay for the determination of metallothionein in human urine: application to environmental monitoring. Swierczek S., Abuknesha R.A., Chivers I., Baranovska I., Cunningham P., Price R.G. - *Biomarkers*. 2004 Jul-Oct; 9(4-5):331-40. [Biomarkers : biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals]
 17. The Relationships of Urinary Metallothionein with Other Indicators of Renal Dysfunction in People Living in a Cadmium-Polluted Area in Japan. Tohyama C., Mitane Y., Kobayashi E., Sugihira N., Nakano A., Saito H. *Journal of Applied Toxicology*, Vol. 8, No. 1, pages 15-21, 20 references, 1988
 18. Nakajima M Kobayashi E Suwazono Y Uetani M Oishi M Inaba T Kido T Shaikh ZA Nogawa K. Excretion of urinary cadmium, copper, and zinc in cadmium-exposed and nonexposed subjects, with special reference to urinary excretion of beta2-microglobulin and metallothionein. - *Biol Trace Elem Res*. 2005 (Winter); 108(1-3):17-31. [Biological trace element research]
 19. Lu J., Jin T., Nordberg G., Nordberg M. Metallothionein gene expression in peripheral lymphocytes from cadmium-exposed workers. *Cell Stress Chaperones*. 2001, Apr; 6(2):97-104. [Cell stress & chaperones]
 20. Chang X., Jin T., Chen L., Nordberg M., Lei L., Metallothionein I isoform mRNA expression in peripheral lymphocytes as a biomarker for occupational cadmium exposure. - *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009, Jun; 234(6):666-72. [Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)]
 21. Gundacker C., Komarnicki G., Jagiello P., Gencikova A., Dahmen N., Wittmann K.J., Gencik M. Glutathione-S-transferase polymorphism, metallothionein expression, and mercury levels among students in Austria- *Sci Total Environ*. 2007, Oct 15; 385(1-3):37-47. [The Science of the total environment]
 22. Nordberg GF. Biomarkers of exposure, effects and susceptibility in humans and their application in studies of interactions among metals in China- *Toxicol Lett*. 2010, Jan 15; 192(1):45-9. [Toxicology letters]
 23. Nordberg G.F., Jin T., Wu X., Lu J., Chen L., Lei L., Hong F., Nordberg M. -Prevalence of kidney dysfunction in humans - relationship to cadmium dose, metallothionein, immunological and metabolic factors. - *Biochimie*. 2009, Oct; 91(10):1282-5. [Biochimie]
 24. Prozialeck W.C., Edwards J.R., Vaidya V.S., Bonventre J.V. Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. - *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009, Aug 1; 238(3):301-5. [Toxicology and applied

pharmacology]

25. Liu J., Liu Y., Klaassen C.D.// Nephrotoxicity of CdCl₂ and Cd-Metallothionein in Cultured Rat Kidney Proximal Tubules and LLC-PK1 Cells – Toxicology and Applied Pharmacology – V. 128, №. 2 – P. 264-270 – 1994.

Резюме

МЕТАЛЛОТІОНЕЇН: БІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ 3. ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАЛЛОТІОНЕЇНУ І ЙОГО ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Пихтєєва О.Г.

Аналіз літератури по діагностичному застосуванню металлотіонеїну (MTn) дозволяє стверджувати, що підвищений вміст MTn в крові не дає можливості діагностувати отруєння або мікроелементоз (оскільки індукція синтезу MTn окрім важких металів викликається багатьма стресорними діями) без знання концентрації металів в біосередовищах, але є достатньо інформативним додатковим тестом. Наявність MTn в сечі людей в достатньо високих концентраціях (вище 0,5 міліграм/г креатиніну) свідчить про наявність ренальної дисфункції, разом із змістом b2-мікроглобуліну, і може бути використана для ранньої діагностики металонефропатій. Рівень MTn в сечі людей (при концентрації вище 1 мг/г креатиніну) корелює з рівнем кадмію в крові і сечі, а також з рівнем кадмію в печінці і нирках, визначеному *in vivo* нейтронно-активаційним методом.

Питання практичного застосування MTn, синтезованого методами генної інженерії, активно обговорюються, але поки не мають під собою серйозної наукової платформи. Ці аспекти потребують додаткових досліджень.

Ключові слова: металлотіонеїн, сеча, медична діагностика

Summary

METALLOTIONEIN: BIOLOGICAL FUNCTIONS 3. PRACTICAL APPLICATION OF METALLOTIONEIN AND HIS DIAGNOSTIC VALUE

Pykhtyeyeva E.G.

Literature is analysed on application of MTn for medical diagnostics. It is rotined that MTn in blood does not enable to diagnose poisoning without knowledge of metals concentration in blood, urine and hairs, but is an informing enough additional test. The high concentrations of MTn in urine (higher 0,5 mgs/g of creatinine) testifies to the presence of renal disfunction, along with maintenance of b2-microglobulin, and it can be utilized for early diagnostics of metallic nephropathy. The level of MTn in urine of people (concentration higher of a 1 mg/g of creatinine) correlates with the level of cadmium in blood and urine, and also with the level of cadmium in a liver and kidney, measured *in vivo* by a neutron-activating method.

The problems of practical application of MTn, synthesized by methods of the gene engineering, come into a question actively, but while does not have under itself a serious scientific platform. These aspects need additional researches.

Keywords: metallothionein, urine, medical diagnostics

*Впервые поступила в редакцию 15.05.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 611.36+612-092.9+616-003.96:546.815

ЦИТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРУШЕНЬ КЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ПРИ ВПЛИВІ СВИНЦЮ НА ОРГАНІЗМ ЩУРІВ ТА ЇХ РОЛЬ У ПАТОГЕНЕЗІ СВИНЦЕВОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

Луговський С.П.

ДП Український НДІ промислової медицини МОЗ, м. Кривий Ріг

Ключові слова: свинець, щури, цитохімія, клітинний метаболізм

Вступ

Результати клінічних спостережень та експериментальних досліджень, проведених в останні роки в Україні та за її межами свідчать про те, що в організмі, який підпадає під навантаження свинцю (Pb) на шляхах транспорту, розподілу, клітинного метаболізму, біотрансформації, депонування та його екскреції відбуваються молекулярні перебудови у процесах енергетичного та біосинтетичного обміну з біфуркацією у синдром переважного блокування, деструкції та дезорганізації морфо-функціональних систем з виходом у токсичні синдроми (абдомінальний, гематологічний, гепато-, нефро- і нейротоксичний та ін.) або багатоетапний комплекс адаптивно-компенсаторних змін, мобілізації резервів з реституцією біосистеми *ad integrum* або розвитком недостатності функції окремих органів та систем [1, 2, 3].

З позицій сучасної теорії патогенезу свинцевої інтоксикації зміни клітинного метаболізму при впливі Pb на організм обумовлені його ферментотоксичною і мембранотропною дією, у наслідок блокування металом функціональних білкових груп (сульфгідрильних, карбоксильних, амінних), а також властивостями Pb викликати оксидативний стрес [2, 4, 5]. В останні роки важливого значення набули питання щодо індукції Pb апоптозу, роль якого у патогенезі металотоксикозу активно обговорюється в літературі [6, 7]. При цьому необхідно відмітити, що апоптозу завжди передують зміни, які характеризують метаболічні порушення клітин. Зокрема, до ранніх чинників індукції апоп-

тозу належить флуктуація внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} , причому не тільки підвищення рівня її в цитоплазмі, скільки порушення внутрішньоклітинної компартменталізації катіона, що супроводжується дисбалансом Ca^{2+} -пулів ендоплазматичного ретикулуму та мітохондрій і локальним підвищенням рівня катіона всередині ядра [8, 9, 10, 11].

Кальцій є важливим сигнальним месенджером, внаслідок змін концентрації якого за дії різноманітних чинників регулюються важливі процеси не лише в цитоплазмі, але й у ядрі – транскрипція генів, фолдінг ДНК-полімерази, реплікація ДНК, регуляція клітинного циклу та апоптоз [8, 12]. Для здійснення регуляторних функцій необхідно, щоб кальцієвий сигнал, який спричинено агоністом передавався крізь плазматичну і ядерну мембрану [8, 13], структурна цілісність якої може порушуватись. Як відомо, модуляція клітинних функцій кальцієм здійснюється за рахунок його зв'язування з білком кальмодуліном. При цьому в структурі молекули білку існує 4 активні центри, здатних зв'язувати двохвалентні катіони. При збільшенні у внутрішньому середовищі клітини концентрації іонізованого Ca^{2+}_i на молекулах кальмодуліну відбувається насичення ним центрів зв'язування, що збільшує спорідненість до Ca^{2+} -насосу [14, 15, 16]. Внутрішньоклітинні Ca- зв'язуючі білки (кальмодулін, тропонін С і паральбумін) можуть зв'язувати не тільки Ca^{2+} , але і ряд іонів важких металів, у тому числі Pb, який виявляє властивості до іонної мімікрії [10, 17–19]. Останнє обумовлено тим, що іонний ра-

діус Pb^{2+} наближений до іонного радіусу Ca^{2+} .

Метою роботи було дослідження методами цитохімічного аналізу змін клітинного метаболізму в гепатоцитах щурів при гострому впливі Pb на організм для визначення їх ролі у механізмах розвитку свинцевої інтоксикації.

Матеріали і методи дослідження

В експерименті було використано 12 статевозрілих конвенційних рендом-бредних аутбредних самців білих щурів, масою 120–160 г. яких утримували у стандартних умовах віварію на стандартному харчовому і питному режимі, згідно рекомендацій [20]. Піддослідним щурам ($n = 6$) у черевну порожнину однократно вводили водний розчин ацетату свинцю в дозі 5,0 мг/кг, а контрольним ($n = 6$), відповідну кількість фізіологічного розчину. Всі маніпуляції з тваринами проводили згідно до вимог Європейської конвенції щодо гуманного поводження з лабораторними хребетними тваринами [21]. З експерименту тварин виводили через 5 діб шляхом декапітації після їх наркотизації гексеналом (40 мг/кг). Для цитохімічного дослідження гепатоцитів використовували мазки-відбитки печінки, які готували на предметних скельцях. Методом Нарцисова Р.П. [22] в клітинах досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) та мітохондріальної α - гліцерофосфатдегідрогенази (α - ГФДГ(м)), які локалізовані на внутрішніх мембранах мітохондрій, а їх активність визначає характер змін енергетичного метаболізму клітин. Методом Ваштейн і Майса у модифікації Лойда в гепатоцитах досліджували активність Са- АТФази [23]. Кальцієвий метаболізм досліджували за допомогою флуоресцентного Са- зонду, хлортетрацикліну (ХТ; 20 мг/мл) [24]. Нуклеїнові кислоти, ДНК та РНК виявляли за допомогою флуоресцентного барвника, акридінового оранжевого (АО; 3,0 мг/мл), а наявність клітин з апоптичними змінами – за допомогою флуоресцентного барвника Hoechst 33342 (0,1

мкг/мл) [24]. Активність СДГ і α -ГФДГ(м) в гепатоцитах вивчали за середнім показником кількості гранул формагану, які підраховували під світловим мікроскопом «Primo Star» (Carl Zeiss), обладнаного масляним імерсійним об'єктивом ($\times 100$), не менше ніж у 30 випадково відібраних для дослідження гепатоцитів. Активність Са-АТФази вивчали за відносним показником кількості позитивно реагуючих клітин (ПРК) та середнього цитохімічного показника (СЦП), які визначали згідно рекомендацій Carlow [22]. Накопичення Ca^{2+} в цитоплазмі гепатоцитів виявляли за допомогою люмінесцентного мікроскопа ЛЮМАМ Р-8 на підставі аналізу збудженої зеленої флуоресценції халату, утвореного в клітинах при взаємодії ХТ з Ca^{2+} . РНК в гепатоцитах виявляли за наявністю в цитоплазмі і ядерцях інтенсивної флуоресценції у червоній області спектру, а ДНК – за наявністю інтенсивної флуоресценції у жовто-зеленій області спектру. При цьому брали до відома, що деструктивні зміни хроматину ядер супроводжуються відсутністю червоної флуоресценції РНК і появою флуоресценції, що заповнює увесь об'єм клітини у зеленій області спектру. Апоптичні гепатоцити виявляли за наявністю флуоресценції Hoechst 33342 у синьо-блакитній області спектру. Для контролю специфічності реакцій ставили відповідні контролю, якими були, інкубація цитологічних препаратів у середовищі без субстратів (СДГ та α - ГФДГ(м)), або у середовищі, куди додавали п-ХМБ (0,1 ммоль/мл). Останній пригнічує активність окремих гідролаз, наприклад лужної фосфатази, але не впливає на активність Са-АТФази. При дослідженні кальцієвого метаболізму контрольні препарати обробляли у 2% розчині ЕДТА, а при дослідженні РНК і ДНК їх обробляли у розчинах РНК-ази і ДНК-ази, відповідно [22, 23].

Оцінку результатів люмінесцентно-мікроскопічних досліджень (Са, ДНК та РНК) проводили напівкількісним мето-

дом. Для цього відсутність специфічної флюоресценції у клітинах визначали, як «-», низьку інтенсивність флюоресценції, як «+», помірну – «++», а високу – «+++», відповідно. Отримані результати виражали показником ПРК та середнім показником інтенсивності флюоресценції (СПФ), який розраховували після підрахунку 100 клітин у яких визначали ступінь флюоресценції. Показник СПФ розраховували за формулою:

$$СПФ = \frac{1 \cdot n_1 + 2 \cdot n_2 + 3 \cdot n_3}{100},$$

де 1, 2, і 3 – ступінь флюоресценції, а n_1 , n_2 і n_3 – кількість підрахованих клітин з відповідним ступенем флюоресценції. Для оцінки апоптозу використовували показник ПРК, який характеризував індекс апоптозу (ІА) [9].

Всі отримані результати цитохімічних досліджень обраховували методами варіаційної статистики з визначенням вірогідності за критерієм Ст'юдента.

Результати досліджень та їх обговорення

Результати проведених досліджень показали, що вплив Рb на організм щурів супроводжувався пригніченням енергетичного метаболізму гепатоцитів, який характеризувався зниженням у порівнянні з контролем активності СДГ у 2 рази ($p < 0,05$) та збільшенням активності α -ГФДГ(м) на 72% ($p < 0,05$; табл.). При цьому вираж активності ферментів в гепатоцитах піддослідних щурів завжди супроводжувались змінами

морфології утворених в ході ферментативної реакції гранул формазану. У піддослідних щурів на відміну від контрольних, де характерний тип гранул для даного виду клітин характеризувався округлою формою, не великими розмірами і високою їх щільністю гранули були представлені різнокаліберними, поліморфними цитоплазматичними включеннями, які зливались між собою і утворювали великі щільні гранулярні депозити на периферії цитоплазми та у її навколо ядерній зоні (рис. 1). Такі їх зміни у більшій мірі визначали порушення проникливості мітохондріальних мембран, де зазвичай локалізовані ферменти, а ніж свідчили про істинну активність ферментів.

Аналіз даних щодо внутрішньоклітинного метаболізму Ca^{2+} показав, що у відповідь на вплив Рb у популяції гепатоцитів помітно збільшувалась кількість клітин з інтенсивною флюоресценцією цитоплазми у зеленій області спектру (рис. 2). Кількісна оцінка за цитохімічними показниками виявила у піддослідних щурів збільшення, порівняно з контролем показника ПРК на 30% ($p < 0,05$; табл.), а показника СПФ, відповідно, на 37% ($p < 0,05$). Такі зміни

Таблиця

Цитохімічна характеристика гепатоцитів щурів при впливі свинцю

Показники	Групи		
	Контрольна (n = 6)	Дослідна (n = 6)	p
СДГ, гранул/кліт	40,00 ± 2,85 σ = 6,99	19,83 ± 1,08 σ = 2,64	< 0,001
?-ГФДГ(м), гранул/кліт	27,00 ± 2,05 σ = 5,02	46,67 ± 2,11 σ = 5,16	< 0,01
Са АТФ-аза			
ПРК, %	66,83 ± 3,38 σ = 8,28	50,66 ± 2,69 σ = 6,59	< 0,05
СЦП, од	1,21 ± 0,08 σ = 0,21	0,84 ± 0,07 σ = 0,17	< 0,05
РНК, %	74,83 ± 2,85 σ = 6,97	66,33 ± 2,23 σ = 5,47	< 0,01
ДНК, %	77,33 ± 2,35 σ = 5,75	64,50 ± 2,29 σ = 8,07	< 0,001
Апоптоз, %	8,60 ± 1,37 σ = 3,35	19,00 ± 0,89 σ = 2,19	< 0,01
Кальцій			
ПРК, %	35,83 ± 2,89 σ = 7,08	51,16 ± 2,79 σ = 6,85	< 0,05
СЦП, од	0,60 ± 0,06 σ = 0,15	0,96 ± 0,07 σ = 0,17	< 0,05

були обумовлені тим, що у піддослідних щурів у порівнянні з контролем збільшилась у 2 рази ($p < 0,05$) кількість гепатоцитів з інтенсивністю флюоресценції цитоплазми середнього ступеню (++) та на 76% ($p < 0,05$) з інтенсивністю флюоресценції високого ступеню (+++). Відомо, що інтенсивність флюоресценції ХТ в цитоплазмі може збільшуватись на декілька порядків при його зв'язуванні з Ca^{2+} та утворенні хелату, який локалізується у гідрофобному шарі плазматичної мембрани [24].

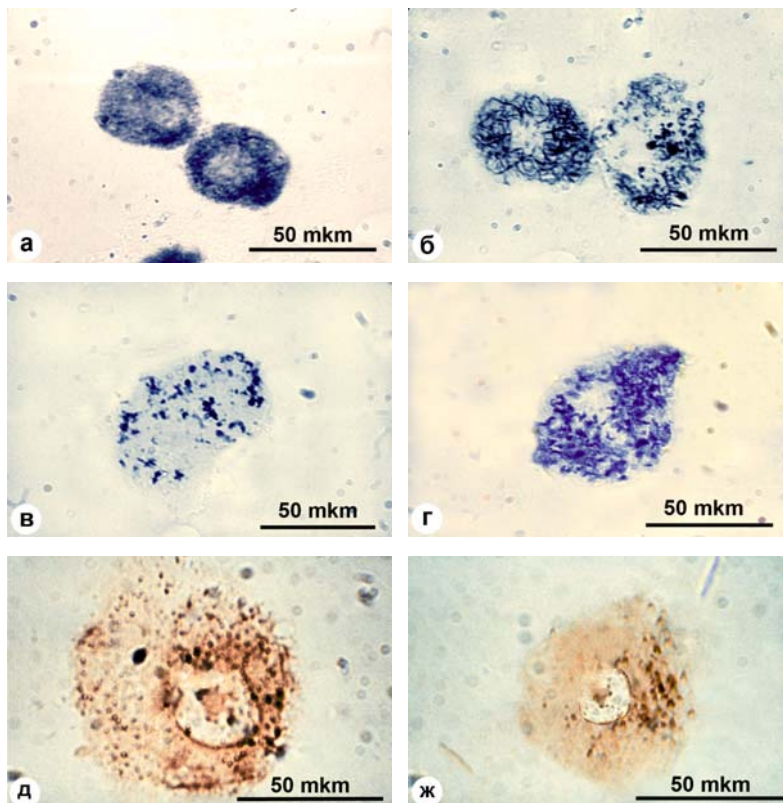


Рис. 1. Цитохімічні зміни гепатоцитів щурів при впливі Pb: а, б – активність СДГ; в, г – активність α -ГФДГ(м); д, ж – активність Ca-АТФ-ази (а, в, д – контроль, б, г, ж – вплив Pb). Метод Р.П. Нарцисова з п-НТФ (а, б, в, г) та Ваштейн і Майса у модифікації Лойда (д, ж).

При дослідженні системи активного транспорту іонів Ca^{2+} , де провідну роль відіграє кальцієвий насос – фермент Ca-АТФаза було встановлено, що у піддослідних щурів, порівняно з контролем його активність знизилась (рис. 1). За показником ПРК зниження активності ферменту було відмічено на 32% ($p < 0,05$), а за показником СЦП – на 30%, відповідно ($p < 0,05$; табл.).

Дослідження метаболізму ДНК і РНК у гепатоцитах за допомогою флюоресцентного зонду АО показало, що у піддослідних тварин у порівнянні з контролем вірогідно зменшилась кількість клітин з інтенсивною червоною флюоресценцією РНК на 11% ($p < 0,01$), а з інтенсивною зелено-жовтою флюоресценцією ДНК – на 16% ($p < 0,001$; табл.). Натомість в загальній популяції гепатоцитів були виявлені клітини, що мали рівномірно розподілену по всій площі клітин зелену флюоресценцією, або аналогічну флюоресценцію окремих

ядерних фрагментів, утворених шляхом каріорексису (рис. 2). Такі зміни характеризували деструкцію ядерного хроматину, що є характерним для апоптозу [9]. Найбільш ранніми подіями для апоптозу, за даними літератури, є зміни іонного гомеостазу в клітинах і величини внутрішньоклітинного рН (pH_i) [8, 9]. Підвищення концентрації вільних іонів Ca^{2+} в цитоплазмі характеризує початкові зміни, характерні для апоптозу [9]. В апоптичних клітинах флюоресцентний зонд Hoechst 33342 здатний легко проникати через плазматичні мембрани і зв'язуватись у клітинах з фрагментованою ДНК, що визначається за появою в клітинах характерної флюоресценції у синьо-блакитному спектрі (рис. 2).

При дослідженні апоптозу гепатоцитів після фарбування клітин Hoechst 33342 було встановлено, що у контрольних щурів відносна кількість гепатоцитів з інтенсивною блакитно-синьою

флюоресценцією коливалась у межах від 8% до 16%, а у піддослідних тварин, відповідно, від 16% до 21%. Такі зміни визначали вірогідні зміни ІА, який у піддослідних щурів на 37% перевищував контроль ($p < 0,01$: табл.). Слід відмітити, що відносно високі показники ІА гепатоцитів, які були отримані при дослідженні мазків-відбитків печінки контрольних і піддослідних щурів можуть бути пояснені з погляду на те, що втрати клітинами міжклітинних зв'язків само по собі є одним з тих факторів, що ініціює апоптоз [25].

Підсумовуючи результати проведених досліджень необхідно відмітити, що метаболічні зміни, які відбуваються у гепатоцитах щурів при гострому впливі Рв вказують на розвиток порушень іонотранспортної функції клітинних мембран в наслідок їх структурно-функціональних змін та наявність струк-

турно-функціональних перебудов мітохондрій, обумовлених змінами їх внутрішніх мембран. Останні за даними раніше проведених нами електронно-мікроскопічних досліджень [7, 26, 27] характеризуються набуханням органел, а також дезорганізацією і деструкцією крист мітохондрій з відкладенням у матриксі щільних гранулярних включень, а у вогнищах парціального некрозу органел – щільного гранулярного і фібрилярного матеріалу. При цьому, ультра-гістохімічними дослідженнями в структурі гранулярних включень у матриксі мітохондрій було виявлено накопичення Рв у комплексі з Са і фосфором [26].

Порушення іонотранспортної функції клітинних мембран та структурно-функціональні порушення мітохондрій, які є універсальними поста-

чальниками енергії в клітинах відіграють провідну роль у патогенезі свинцевої інтоксикації, бо забезпечують ініціацію механізмів його енергозалежного ланцюга.

Мітохондрії, як буферна система підтримки оптимально низької ($\approx 10^{-7}$ М) концентрації вільного Ca^{2+} в цитозолі при впливі Рв мають більш високі, ніж у нормі, концентрації цього іону в мітохондріальному матриксі [28, 29]. Постійно підвищений рівень акумуляції Ca^{2+} мітохондріями здатний викликати у них зміни, слідством яких є зниження синтезу АТФ, а відповідно, розвиток енергодефіцитного стану

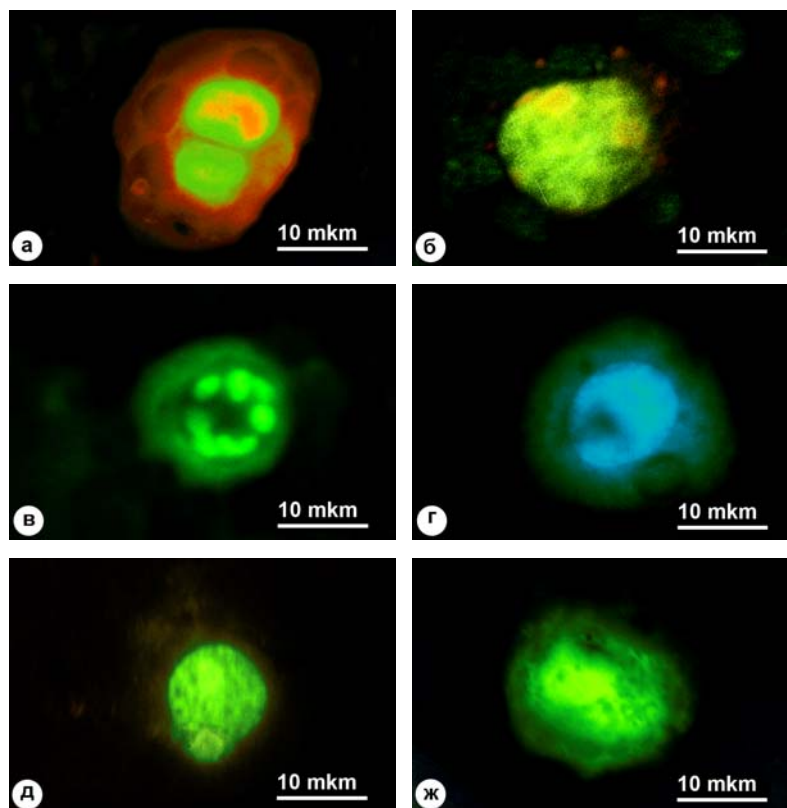


Рис. 2. Люмінесцентно-мікроскопічна характеристика гепатоцитів щурів контрольної групи (а, д) та після впливу свинцю (б, в, г, ж). Флюоресцентні зонди: а, б, в – акридіновий оранжевий; г – Hoechst 33342; д, ж – хлоретрациклін.

клітин. Відомо, що мітохондрії здатні виступати кінцевим ланцюгом сигнальної системи клітин, відповідь яких на зовнішні стимули, гормони, нейромедіатори, міжклітинні взаємодії, опосередковується через осциляції цитозольного Ca ($[Ca^{2+}]_c$), які передаються у мітохондріальний матрикс у вигляді тимчасового підвищення концентрації іону ($[Ca^{2+}]_m$). Останній регулює активність ряду ферментів ЦТК, забезпечуючи таким чином зв'язок механізму утворення АТФ в мітохондріях з енергетичними потребами конкретного фізіологічного стану клітин [28, 29].

Відомо, що у фізіологічних умовах вхід Ca^{2+} в мітохондрію викликає викачування з неї протонів, підвищення рН матриксу і відкриття у внутрішній мембрані спеціальних МРТ- каналів, або пор (mitochondrial permeability transition pore). Останнє викликає падіння протонного градієнту мітохондрій, зниження мембранного потенціалу, вихід Ca^{2+} із мітохондрій через МРТ- канал і закислення матриксу. Дихальний ланцюг відновлює протонний градієнт внутрішньої мембрани, що дає можливість для повторного здійснення аналогічного циклу. Таким чином, МРТ- канали забезпечують стимульований кальцієм вихід Ca^{2+} з мітохондрій, по суті близький за механізмом регуляції виходу Ca^{2+} із цитоплазматичного ретикулюму клітин при активації рיאнодінових рецепторів, CICR (Ca^{2+} Induced Ca^{2+} Release) [29, 30]. Конкурентна взаємодія Pb^{2+} з Ca^{2+} імовірно призводить до різкого збільшення цих іонів у мітохондріальному матриксі, що, відповідно, ініціює процеси, направлені на їх елімінацію з органел, яке може здійснюватись шляхом зміни режиму роботи МРТ- каналів, при функціонуванні останніх в режимі їх високої провідності (high conductance mode). З цим можуть бути пов'язані осмотичні зміни органел, які характеризуються їх набуханням, що часто спостерігалось нами при проведенні електронно-мікроскопічних досліджень [26,

27] та були виявлені у вигляді вираженого поліморфізму гранул формагану при цитохімічному дослідженні активності СДГ і α - ГФДГ(м) у гепатоцитах щурів. Отже структурно-функціональні перебудови мітохондрій при впливі Pb спричинюють розвиток енергодефіциту клітин. Серед усіх факторів, які визначають такі порушення одним з провідних може бути кальцієве перевантаження мітохондрій в наслідок порушень регуляції розподілення внутрішньоклітинного Ca, обумовленого змінами іонотранспортної функції мембран [28].

Структурно-функціональним порушенням мітохондрій за даними літератури [31, 32, 33] відводиться також важлива роль у процесах ініціації апоптозу. В умовах енергодефіциту клітин (анаеробні умови) у мітохондріях здатні утворюватись активні сполуки кисню (супероксид-аніон, перекис водню, органічні перекиси і радикальні сполуки). Їх накопичення в клітинах завжди корелює з апоптозом [32]. Проникливість мітохондріальних мембран напряду залежать від внутрішньоклітинного Ca^{2+} . При цьому його роль, як месенджера у процесах взаємодії між мітохондріями і ядром клітин, що відіграє важливу роль у процесах апоптозу була доведена дослідженнями, проведеними на ізольованих мітохондріях і клітинних ядрах. Було показано, що обробка мітохондрій речовиною, яка «відкриває» у них Сапори, забезпечувала її апоптичну дію [33].

Аналогічно доведена роль Pb у порушенні процесів метаболізму ДРНП в ядрах клітин, що може бути обумовлено накопиченням металу у нуклеоплазмі і, відповідно, його впливом на структуру хроматину. Проникливість Pb^{2+} у ядро клітин може бути обумовлено його конкуренцією з Ca^{2+} на рівні порових комплексів ядерної мембрани або у перинуклеарному просторі, який згідно даних літератури є основним компонентом автономної системи регуляції внутрішньоядерної концентрації Ca^{2+} [8].

Цей ядерний компартмент, так само, як ендоплазматичний ретикулум та мітохондрії, відіграє роль одного із внутрішньоклітинних кальцієвих депо.

Нажаль, дослідження кальцієвого метаболізму в гепатоцитах, які в умовах проведеного нами експерименту знаходились у стаціонарному стані не дають змоги провести кількісну оцінку швидких змін концентрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} на субмікромолярному рівні, а відповідно, визначити кількісні критерії для оцінки ефектів цитотоксичної дії Pb. Це визначає перспективи напрямків для подальших досліджень.

Висновки

1. Метаболічні порушення в гепатоцитах, які розвиваються при гострому впливі Pb на організм щурів за даними проведених цитохімічних досліджень характеризуються змінами енергетичного метаболізму клітин у вигляді віражу активності мітохондріальних ферментів СДГ і α -ГФДГ(м), порушенням метаболізму внутрішньоклітинного Ca^{2+} у вигляді збільшення його концентрації в клітинах при зменшенні активності Са-АТФази, а також ушкодженнями ядерного хроматину, що характеризується змінами флюоресценції ДНК і РНК в гепатоцитах та збільшенням інтенсивності апоптозу.
2. Метаболічні зміни гепатоцитів щурів при гострому впливі Pb вказують на розвиток порушень іонотранспортної функції клітинних мембран та структурно-функціональних перебудов мітохондрій, обумовлених змінами у їх внутрішніх мембранах.
3. Порушення іонотранспортної функції клітинних мембран та структурно-функціональні порушення мітохондрій, які є універсальними постачальниками енергії в клітинах відіграють провідну роль у розвитку енергодефіцитного стану клітин, що може бути одним з провідних

ланцюгів патогенезу свинцевої інтоксикації.

Література

1. Трахтенберг И. М. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты / И. М. Трахтенберг, В. С. Колесников, В. В. Луковенко. – Мн. : Наука і техника, 1994. – 285 с.
2. Общая токсикология / [под ред. Б. А. Курляндского, В. А. Филова]. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.
3. Шафран Л. М. Металонефропатії : теорія і практика / Шафран Л. М., Гоженко А. І. // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2009. – № 1. – С. 19–29.
4. Трахтенберг И. М. Влияние свинца на развитие окислительного стресса / И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко [и др.] // Токсикологический вестник. – 2002. – № 3. – С. 22–26.
5. Трахтенберг И. М. Свинец и окислительный стресс: экологический и производственный аспекты / И. М. Трахтенберг, Н. А. Утко, Т. К. Короленко [и др.] // Соврем. проблемы токсикологии. – 2001. – № 4. – С. 50–53.
6. Шафран Л. М. Роль апоптоза в патогенезе токсических нефропатий / Шафран Л. М. // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2006. – № 2. – С. 15–23.
7. Луговський С. П. Апоптоз епітелію слизової оболонки тонкої кишки щурів при свинцевій інтоксикації / С. П. Луговський // Сучасні проблеми токсикології – 2002. – № 3. – С. 50–54.
8. Матишевська О. П. Особливості регуляції концентрації Ca^{2+} в ядрі // О. П. Матишевська, С. І. Борисов, Д. М. Гребіник // Укр. біохім. журн. – 2002. – № 5. – С. 5–11.
9. Фильченков А. А. Апоптоз и рак / А. А. Фильченков, Р. С. Стойка. – К. : Морион, 1999. – 184 с.

10. Transmembrane calcium flux in Pb²⁺-exposed aplasia neurons / C. T. Tamse, K. Hammar, D. M. Porterfield [et al.] // *Biol. Bull.* – 1998. – Vol. 195. – P. 201–202.
11. Broker L. E. Cell Death Independent of Caspases / L. E. Broker, F. A. E. Kruyt, G. Giaccone // *Clin. Cancer.* – 2005 – Vol 11. – № 9. – P. 3155–3162.
12. Ткачук В. А. Мембранные рецепторы и внутриклеточный кальций / В. А. Ткачук // *Соросовский образовательный журнал.* – 2001. – Т. 7. – № 1. – С.10–15.
13. Evidence for Ca²⁺ -and ATP-sensitive peripheral channels in nuclear pore complex / V. Shahin, T. Danker, K. Enss [et al.] // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1895–1901.
14. Chattopadhyaya R. Calmodulin structure refined at 1.7 Å resolution / Chattopadhyaya R., Meador W. E., Means A. R. [et al.]. // *J. Mol. Biol.* – 1992. – Vol. 228. – P. 1177–1192.
15. Chou J. J. Solution structure of Ca²⁺-calmodulin reveals flexible hand-like properties of its domains / Chou J. J., Li S., Klee C. B. [et al.]. // *Nat. Struct. Biol.* – 2001. – № 8. – P. 990–997
16. Vetter S. W. Novel aspects of calmodulin target recognition and activation / Vetter S. W., Leclerc E. // *Eur. J. Biochem.* – 2003. – Vol. 270. – P. 404–414.
17. Garza A. Cellular mechanisms of lead neurotoxicity / A. Garza, R. Vega, E. Soto // *Med. Sci. Monit.* – 2006. – Vol. 12. – № 3. – P. 57–65.
18. Bridges C. C. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals [Электронный ресурс] / Bridges C. C., Zalups R. K. // *Toxicol Appl. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 204. – № 3. – P. 274–308. – Режим доступа до журн. : [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845419?itool = Entrez System2. PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum& ordinalpos = 2.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15845419?itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_RVDocSum&ordinalpos=2)
19. Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry / Ballatori N. // *Environ. Health Perspect.* – 2002. – Vol. 110. – № 5. – P. 689–694.
20. Кожем'якін Ю. М. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М.Кожем'якін, О. С.Хромов, М. А.Філоненко та ін. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
21. European convention for the protection of vertebrate animal used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasburg, 1986.-53 p.
22. Биохимические и цитохимические методы определения активности ферментов и фермент – субстратных систем различной клеточной локализации: [метод. рек. / под ред. Р. В. Меркурьевой, Г. Л. Билыча, Р. П. Нарциссова] – Йошкар-Ола, 1982. – 40 с. – (НИИ общей и коммунальной гигиены им. А. Н. Сысина АМН СССР [и др.] ; вып. 1).
23. Ллойда З. Гистохимия ферментов. Лабораторные методы / З. Ллойда, Р. Госсрау, Т. Шиблер; пер. с англ. И. Б. Бухвалова [и др.]; под ред. Н. Т. Райхлина. – М. : Мир, 1982. – 270с.
24. Карнаухов В. Н. Люминисцентный спектральный анализ клетки / В. Н. Карнаухов. – М. : Наука, 1987. – 209 с.
25. Frisch S. M. A role for Jun-N-terminal kinase in anoikosis : suppression by bcl-2 and crmA / S. M. Frisch, K. Vuori, D. Kelata [et al.] // *J. Cell Biol.* – 1996. – Vol. 134. – P. 793–799.
26. Луговской С. П. Накопление и распределение свинца в ультраструктурах гепатоцитов крыс / С. П. Луговской // *Сучасні проблеми токсикології.* – 2004. – № 1. – С.22–26.
27. Луговський С. П. Ультраструктурна характеристика епітелію проксимальних каналців нирок щурів при свинцевій інтоксикації / С. П. Луговський // *Актуальні проблеми транспортної*

- медицины – 2009. – № 4. – С. 58–69.
28. Постнов Ю.В. О роли кальциевой перегрузки митохондрий и энергетического дефицита в патогенезе первичной артериальной гипертензии / Ю. В. Постнов // *Арх. Патол.* – 2001. – № 1. – С. 3–10.
29. Постнов Ю.В. Об энергозависимом звене патогенеза хронической гипертензии / Ю. В. Постнов // *Арх. Патол.* – 2009. – № 1. – С. 3–11.
30. Full reversal of Pb⁺⁺ block of L-type Ca⁺⁺ channels requires treatment with heavy metal antidotes / J. Bernal, J. H. Lee, L. Leanne [et al.] // *J. Pharmacol. Exper. Therapeutics.* – 1997. – Vol. 282. – № 1. – P. 172–180.
31. Скулачев В. П. Явления запрограммированной смерти. Митохондрии, клетки и органы: роль активных форм кислорода / В. П. Скулачев // *Соровский образовательный журнал.* – 2001. – № 6. – С. 4–10.
32. Mignotte B. Mitochondrial and apoptosis / B. Mignotte, J. I. Vayssiere // *Eur. J. Biochem.* – 1998. – Vol. 252. – P. 1–15.
33. Zauli G. Mitochondrial control of nuclear apoptosis / G. Zauli, S. A. Susin, P. Marchetti [et al.] // *J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 183. – P. 1533–1544.

Резюме

ЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СВИНЦА НА КРЫС И ИХ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Луговской С.П.

На мазках отпечатках печени крыс, которым однократно в брюшную полость был введен раствор ацетата Pb в дозе 62,5 мг/кг в гепатоцитах методами цитохимии изучали активность СДГ, α-ГФДГ(м) и Са-АТФази, а с помощью флюоресцентных зондов, акри-

динового оранжевого, хлортетрациклина и Hoechst 33342, соответственно, метаболизм нуклеиновых кислот, внутриклеточного Са и апоптические изменения. Было показано, что нарушения клеточного метаболизма при воздействии Pb были обусловлены структурно-функциональными изменениями митохондрий и нарушениями ионнотранспортной функции клеточных мембран в возникновении которых важная роль принадлежит нарушениям метаболизма внутриклеточного Са.

Ключевые слова: свинец, крысы, цитохимия, клеточный метаболизм

Summary

CYTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF DISORDERS OF CELL METABOLISM IN RATS EXPOSED TO LEAD AND THEIR ROLE IN PATHOGENESIS OF LEAD INTOXICATION

Lugovskoy S.P.

The activity of LDH, α-GFDG (m) and Ca-ATPase was studied in liver smears of rats after single abdominal administration of Pb acetate solution in a dose of 62.5 mg/kg in hepatocytes using methods of cytochemistry. The metabolism of nucleic acids, intracellular Ca and apoptotic changes was studied using fluorescent probes, acridine orange, chlortetracycline and Hoechst 33342. It was shown that violations of cellular metabolism under the effect of Pb were caused by structural and functional changes in mitochondria and violations of ionic transport function of cell membranes which developed due to metabolic disturbances of intracellular calcium.

Keywords: lead, rats, cytochemistry, cell metabolism

*Впервые поступила в редакцию 18.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК: 613.63:661.84:616-008.841.5:001.5

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СПОЛУК ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА СИСТЕМУ ЗГОРТАННЯ КРОВІ В УМОВАХ IN VITRO

Губар І.В., Куповська С.І.*

ДУ «Інститут медицини праці АМН України»

*ДУ «Інститут хірургії та трансплантології ім. О.О.Шалімова»

Ключові слова: важкі метали, дослідження *in vitro*, коагулометричні показники плазми крові

Вступ

Серед хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти навколишнього середовища, важкі метали та їх сполуки становлять значну групу токсикантів. В індустріально розвинутих країнах та регіонах за рахунок широкого промислового використання сполук важких металів, розвитку автомобільної індустрії, хімізації побуту, забруднення ними довкілля (повітря робочої зони, атмосферне повітря, водойми, ґрунт, харчові продукти) становить загрозу для здоров'я населення [1, 2].

Висока токсичність важких металів, їх здатність накопичуватись в організмі людини та спричиняти шкідливий вплив навіть у порівняно низьких концентраціях потребують невідкладного вирішення низки гігієнічних та медико-біологічних проблем. У зв'язку з цим актуальним є пошук критеріїв ранньої діагностики патогенного впливу даних ксенобіотиків на організм [3].

Відомо, що однією з найбільш чутливих до дії важких металів є багатокомпонентна система регуляції агрегатного стану крові, що являє собою сукупність функціонально-морфологічних і біохімічних механізмів, які забезпечують гемостаз і підтримують рідкий стан крові у судинах [4-6]. Дані літератури свідчать про прямий вплив важких металів на тромбоцитарно-судинний і коагуляційний гемостаз, протизсідну і фібринолітичну системи, а також про їх здатність викликати зміни в системі регуляції агрегатного стану крові [7-14]. Проте, повідомлення з цих питань небагаточисленні і потребують систематизації та подальшого вивчення.

Однією з моделей встановлення загальної токсичності хімічних сполук є білки. Порушення конформації і функціональної активності білків хімічними речовинами відбувається різними шляхами і залежить як від структури токсиканта, так і від будови та функції білка [15, 16]. Згідно даних [16, 17] денатурацію (помутніння) білка рогівки ока кролика використовують як тест для оцінки подразнювальної дії хімічної речовини (тесту Драйвера). Як альтернативний тест застосовують зміни оптичної густини білка після додавання до його розчину різних сполук. На сьогодні до речовин, що викликають денатурацію білка, відносяться луги, кислоти, окиснювачі, іони важких металів.

Метою даної роботи було експериментальне дослідження *in vitro* впливу солей важких металів на плазму крові людини (за зміною коагулометричних показників) та на її компоненти (за конформаційними змінами білків системи згортання крові).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження впливу солей важких металів (ацетату свинцю, сульфату кадмію, хлориду ртуті, та сульфату марганцю) на систему згортання крові проводили в умовах *in vitro* за зміною коагулометричних показників плазми крові людини 0 (I) групи. Для цього стабілізовану цитратом натрію кров центрифугували при 3000 об/хв і відокремлювали плазму від формених елементів. В контрольних пробах до плазми крові додавали фізрозчин (0,9% розчину NaCl, рН 7,2) у співвідношенні 1:1. В дослідних пробах –

у такому ж співвідношенні до плазми крові додавали розчини солей важких металів на 0,9% NaCl у кінцевих концентраціях 1; 0,1; 0,01 та 0,001 моль/л. Контрольні і дослідні проби інкубували впродовж 30 хвилин в термостаті при температурі 37° С. Після інкубації за допомогою наборів реактивів фірми „CORMAY” на коагулометрі “K-3002 Optic” проводили визначення наступних показників: протромбіновий час, активований частковий тромбластиновий час (АЧТЧ) та тромбіновий час. В кожній з дослідних серій експерименту та в контрольній групі було відібрано по 6 проб.

Для оцінки денатуруючих властивостей солей важких металів *in vitro* були обрані наступні білки системи згортання крові: тромбопластин, фібриноген та тромбін. Конформаційні зміни зазначених білків визначали спектрофотометрично за допомогою напівавтоматичного аналізатора «Screen master plus» фірми «Hospitex» (Німеччина) при довжині хвилі 405 нм. Важкі метали досліджувались у таких концентраціях: 1; 0,1; 0,01; 0,001; 0,0001 моль/л. Токсичність ксенобіотиків оцінювали за їх здатністю при додаванні до розчину білка спричинити його денатурацію, внаслідок чого зменшується прозорість (оптична густина) розчину. Розчини тромбопластину, фібриногену та тромбіну готували на

0,9% NaCl з кінцевою концентрацією білка у реакції – 1 мг/мл. Розчин білка обережно змішували з розчином досліджуваної солі металу у співвідношенні 1:1 і інкубували протягом 2 годин при 37 °С. Для кожного білка виконували серію досліджень: 1 пробірка: 1 мл білка + 1 мл 0,9% NaCl (негативний контроль); 2 пробірка: 1 мл білка + 1 мл 0,1 М HCl на 0,9% NaCl (позитивний контроль); 3-7 пробірки: 1 мл білка + 1 мл розчину солі металу у концентраціях 1; 0,1; 0,01; 0,001; 0,0001 моль/л. Оптичну густину розчину досліджуваних проб вимірювали по відношенню до негативного контролю. Відсоток денатурації в дослідній пробі білка обчислювали відносно позитивного контролю.

Отримані дані обчислені статистично з підрахуванням *t* – критерію Ст'юдента [18].

Результати та їх обговорення

Результати проведених коагулометричних тестів (табл. 1) свідчили про наявність гіпокоагуляційних змін, що відбувались під впливом солей важких металів, а саме: подовження протромбінового та тромбінового часу, а також зростання активованого часткового тромбластинового часу.

Найбільш суттєві зміни показників, що характеризують згортання крові, викликав ацетат свинцю.

Таблиця 1

Коагулометричні характеристики периферичної крові людини після інкубації з розчинами солей важких металів в умовах *in vitro*

Метал/показник	Величини коагулометричних характеристик крові людини при дії різних концентрацій металів			
	Контроль (плазма крові + фізрозчин) – 16,53 ± 0,09			
Протромбіновий час, сек	1 М	0,1 М	0,01 М	0,001 М
ацетат свинцю	27,00 ± 0,44	25,07 ± 0,34	22,60 ± 0,11	19,92 ± 0,19
сульфат кадмію	20,85 ± 0,28	19,50 ± 0,12	18,02 ± 0,12	17,02 ± 0,09
хлорид ртуті	23,37 ± 0,14	21,67 ± 0,14	19,03 ± 0,14	17,93 ± 0,09
сульфат марганцю	18,40 ± 0,12	17,52 ± 0,07	17,08 ± 0,14	16,87 ± 0,05
Активований частковий тромбластиновий час(АЧТЧ), сек	Контроль (плазма крові + фізрозчин) – 27,12 ± 0,14			
	1 М	0,1 М	0,01 М	0,001 М
ацетат свинцю	44,60 ± 0,23	38,65 ± 0,30	31,57 ± 0,34	28,93 ± 0,23
сульфат кадмію	36,22 ± 0,35	32,22 ± 0,28	28,45 ± 0,27	27,47 ± 0,25
хлорид ртуті	42,22 ± 0,32	36,27 ± 0,39	30,10 ± 0,37	28,23 ± 0,28
сульфат марганцю	32,63 ± 0,25	29,12 ± 0,30	27,85 ± 0,32	27,28 ± 0,27
Тромбіновий час, сек	Контроль (плазма крові + фізрозчин) – 6,78 ± 0,12			
	1 М	0,1 М	0,01 М	0,001 М
ацетат свинцю	15,68 ± 0,25	12,65 ± 0,30	9,93 ± 0,30	8,65 ± 0,23
сульфат кадмію	10,82 ± 0,27	9,12 ± 0,19	8,03 ± 0,14	7,42 ± 0,27
хлорид ртуті	12,35 ± 0,27	10,85 ± 0,23	8,97 ± 0,18	8,02 ± 0,16
сульфат марганцю	9,43 ± 0,21	8,08 ± 0,27	7,22 ± 0,19	6,90 ± 0,14

Примітка: * – розходження з контролем статистично значиме (p ≤ 0,05).

цю. Виявлені порушення характеризувались подовженням протромбінового часу відносно контролю за максимальної концентрації розчину солі в інкубаційному середовищі (1 М), що становило 63,34%; збільшення за цих же умов активованого часткового тромбластинового часу (АЧТЧ) та

тромбінового часу становило відповідно 64,45% та 131,27%. Зміни дещо меншої інтенсивності були відмічені при дії солей ртуті та кадмію. Після інкубації плазми крові з додаванням одномолярних розчинів хлориду ртуті та сульфату кадмію протромбіновий час подовжувався відповідно на 41,38% та 26,13%, АЧТЧ – на 55,68% та 33,55%, збільшення ж тромбінового часу у відсотковому вираженні становило 82,15 та 59,59. В найменшій мірі спричинив зрушення величин коагулометричних показників сульфат марганцю: виявлено зміни протромбінового часу на 11,31%, АЧТЧ та тромбінового часу відповідно на 20,32% та 39,09% після інкубації периферичної крові з 1 М розчином солі марганцю в умовах *in vitro*.

Виявлено, що при зниженні концентрацій катіонів досліджуваних солей до 0,1 моль/л та 0,01 моль/л спостерігались менш виражені відхилення величин коагулометричних показників від контрольних значень, а найнижча з використаних у дослідженнях концентрація свинцю, кадмію, ртуті та марганцю (0,001 моль/л) при додаванні до плазми крові впливала на її коагулометричні характеристики в незначній мірі.

При додаванні солей важких металів до розчинів білків системи згортання крові (тромбопластину, фібриногену, тромбіну) спостерігались зміни їх оптич-

ної густини, що свідчило про порушення структури досліджуваних білків, їх денатурацію. Виявлено, що вираженість конформаційних змін білків системи згортання крові залежала як від катіонів досліджуваних солей, так і від їх концентрації в інкубаційному середовищі (табл. 2).

Найбільш суттєві конформаційні зміни досліджуваних білків викликав ацетат свинцю: збільшення оптичної густини розчину фібриногену при дії максимальної концентрації солі свинцю в інкубаційному середовищі (1 М) становило 66,74%, конформаційні зміни тромбіну та тромбопластину визначались на рівні відповідно 79,78% і 57,89%.

Зміни білків системи згортання крові дещо меншої інтенсивності були відмічені при дії солей ртуті та кадмію. Інкубація розчинів білків з додаванням одномолярних хлориду ртуті та сульфату кадмію спричиняла наступні зміни їх оптичної густини відносно контрольних значень: фібриногену на 36,11% та 22,42%, тромбіну відповідно – на 50,32% і 27,89%; конформаційні зміни тромбопластину за цих же умов становили 33,47% і 19,26%.

Найменші зміни оптичної густини розчинів досліджуваних білків викликав сульфат марганцю в зазначеній концентрації: у відсотковому вираженні конформаційні зміни розчину фібриногену становили 6,42%, оптична густина розчинів

тромбіну та тромбопластину збільшилась відповідно на 8,95% та 4,0%.

Зниження концентрацій катіонів вищезазначених солей призводило до менш виявлених конформаційних змін білків, а найменша концентрація досліджуваних металів (0,0001 моль/л) на зміну оптичної

Таблиця 2

Відсоток денатурації білків системи згортання крові по відношенню до позитивного контролю (0,95 умов. од.)

Сполука металу	Білок/показники				
	Фібриноген				
	1М	0,1 М	0,01М	0,001 М	0,0001М
ацетат свинцю	66,74	42,32	17,79	7,47	1,47
сульфат кадмію	22,42	25,79	9,26	3,26	0,42
хлорид ртуті	36,11	29,16	9,79	4,53	0,64
сульфат марганцю	6,42	2,43	1,47	0,63	0,11
	Тромбін				
ацетат свинцю	79,78	46,42	24,11	10,63	2,11
сульфат кадмію	27,89	35,68	14,63	5,05	0,74
хлорид ртуті	50,32	37,89	12,74	8,00	1,05
сульфат марганцю	8,95	4,42	3,16	1,26	0,21
	Тромбопластин				
ацетат свинцю	57,89	30,42	8,53	4,84	0,95
сульфат кадмію	19,26	17,79	6,32	2,21	0,11
хлорид ртуті	33,47	23,47	7,37	3,05	0,21
сульфат марганцю	4,00	2,11	0,85	0,42	0,00

густини розчинів тромбопластину, фібриногену та тромбіну не впливала.

Висновки

1. Вплив сполук важких металів на коагулометричні характеристики плазми крові людини при дослідженні в умовах *in vitro* характеризувався як гіпокоагуляційний.
2. Солі важких металів *in vitro* викликали суттєві конформаційні зміни білків системи згортання крові (тромбопластину, фібриногену та тромбіну) у послідовності Pb > Hg > Cd > Mn.
3. Виявлені гіпокоагуляційні зміни плазми крові можуть бути обумовлені впливом важких металів на структуру і активність білків, що беруть участь у процесі згортання крові.

Отримані результати дослідження на моделях *in vitro* можуть бути використані з метою подальшого удосконалення існуючої системи гігієнічного нормування хімічних речовин.

Література

1. Гильденскиольд Р.С. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (обзор) / Р.С. Гильденскиольд, Ю.В. Новиков, Р.С. Хамидули // Гигиена и санитария. – 1992. – №5-6. – С. 6-9.
2. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как химические загрязнители производственной и окружающей среды / И.М. Трахтенберг // Довкілля та здоров'я. – 1997. – №2. – С. 48-51.
3. Еськов А.П. Токсикологические испытания. Альтернативные методы / А.П. Еськов, Р.И. Каюмов, А.Е. Соколов // Токсикол. вестник. – 2003. – №5. – С. 25-28.
4. Волков Г.Л. Современные представления о системе гемостаза / Г.Л. Волков, Т.Н. Платонова, А.Н. Савчук [и др.] // - Киев: Наукова думка, 2005. – 296 с.
5. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза. – М.: Медицина, 1995. – 293 с.
6. Грицюк О.Й., Амосова К.М., Грицюк І.О. Практична гемостазіологія. - К.: Здоров'я, 1994. - 256 с.
7. Илюхина Л.Е. Влияние малых доз свинца на гемо- и лимфокоагуляцию. Автореф. дисс. ...канд.мед.наук:03.00.13/Институт физиологии АН Каз.ССР.-Алма-Ата, 1987.-24 с.
8. Гогина И.Ф. Экспериментальное и клиническое изучение микроциркуляции при свинцовой интоксикации / И.Ф. Гогина // Проблемы патологии в эксперименте и клинике. – 1985. – №7. – С. 177-187.
9. Carmignani M., Volpe A.R. Systemic haemodynamics as target of the chronic exposure to metals by involvement of kinin, angiotensin and/or catecholamine systems: [Pap.] 1st Eur. Congr. Pharmacol., Milan, June 16-19, 1995 // Pharmacol. Res.-1995.-Vol.31, Suppl.-P.143.
10. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. Десминированное внутрисосудистое свертывание крови. Факты и концепции. - М.: Медицина, 1989. - 335 с.
11. Бокарев И.Н., Щепотин Б.М., Ена Я.М. Внутрисосудистое свертывание крови. - К.: Здоров'я, 1989. - 298 с.
12. Egido J. Evidence suggesting a role for platelet-activating factor in experimental nephrotic syndrome / J. Egido, F. Mampaso, M. Gomez-Chiarri [et al.] // Int. J. Tissue React. – 1990. – Vol. 12, №4. – P. 213-220.
13. Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ...д-ра. мед.наук: 14.03.05/ Одеський мед. ін-т. -Одеса, 1996.-37 с.
14. Подолян С.К. Вплив хлористих сполук важких металів (талію, свинцю, кадмію, ртуті) на систему регуляції агрегатного стану крові і тканинний фібриноліз. Автореф. дис. ...канд. мед. наук:14.03.04/ Буковинська державна медична академія. - Чернівці,

- 1998.- 128 с.
15. Шимановский Л.Н. Сывороточный альбумин – транспортная рецепторная система для физиологически активных веществ / Л.Н. Шимановский // Фарм. и токсикол. – 1984. – №2. – С. 93-100.
 16. Луйк А.М., Лукьянчук В.Д. Сывороточный альбумин и биотранспорт ядов. – Москва: Медицина, 1984. – 224 с.
 17. Метальникова Н.П. Связывающая способность альбумина, как показатель эффективности средств методов сорбционной детоксикации / Н.П. Метальникова, Л.Л. Громашевская, В.Л. Пономарев [и др.] // Альбумины сыворотки крови в клинической медицине / Под ред. Ю.А.Грызунова и Г.Е.Добрецова . – М.: Ириус, 1994. – С. 149-154.
 18. Минцер Е.У., Угаров О.П., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации.-К.: Выща шк., 1991-271 с.

Реферат

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В УСЛОВИЯХ IN VITRO

Губарь И.В., Куповская С.И.

В работе приведены результаты экспериментального исследования в условиях *in vitro* влияния тяжелых металлов (свинца, кадмия, ртути и марганца) на плазму крови и ее компоненты (белки). Влияние тяжелых металлов на коагулометрические характеристики плазмы крови человека характеризовалось как гипокоагуляционное. Денатурирующие свойства солей тяжелых металлов изучались на белках системы свертывания

крови (тромбопластин, фибриноген и тромбин). Металлы вызывали существенные конформационные изменения белков в последовательности $Pb > Hg > Cd > Mn$. Выявленные гипокоагуляционные изменения плазмы крови человека могут быть обусловлены влиянием тяжелых металлов на структуру и активность белков, участвующих в процессе свертывания крови.

Ключові слова: *тяжёлые металлы, исследования in vitro, коагулометрические показатели плазмы крови.*

Summary

EXPERIMENTAL IN VITRO STUDY OF HEAVY METALS EXPOSURE ON BLOOD COAGULATION SYSTEM

Gubar I.V., Kupovska S.I.

The article presents the results of *in vitro* studies of heavy metals exposure (lead, cadmium, mercury and manganese) on blood plasma and its components (proteins). The influence of heavy metals on coagulometric characteristics of blood plasma can be described as hypocoagulating. Denaturing properties of heavy metals was studied on blood coagulation proteins (thromboplastin, fibrinogen and thrombin). Metals caused significant conformation changes in proteins in the following order $Pb > Hg > Cd > Mn$. The revealed hypocoagulation changes in human plasma can be predetermined by heavy metals exposure on the structure and activity of proteins that take part in blood coagulation process.

Key words: *heavy metals, исследования in vitro, coagulometric indexes of blood plasm.*

*Впервые поступила в редакцию 25.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 614.7

ОСНОВЫ ГИГИЕНИЧЕСКОЙ РЕГЛАМЕНТАЦИИ МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИХ ТЕРПЕНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Половинкин Л. В.

Государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр гигиены”, г. Минск

Ключевые слова: гигиеническое регламентирование химических веществ, терпеновые соединения

На современном этапе в Республике Беларусь и странах СНГ основной задачей профилактической токсикологии является дальнейшее совершенствование методологии гигиенического регламентирования химических веществ, что будет способствовать обеспечению внедрения в различные отрасли народного хозяйства высокоэффективных и малотоксичных соединений [3, 11, 13, 20].

В этом аспекте интерес представляют соединения терпеновой структуры, которые представляют собой группу природных и синтетических органических соединений, являющихся ненасыщенными углеводородами циклопентанового ряда ментановой структуры и включающих конденсированные системы циклогексана с циклопропаном, циклобутаном и циклопентаном. Терпеновые соединения (ТС) трактуются также как изопреноиды и рассматриваются в качестве продуктов полимеризации изопрена (2-метилбутадиена - 1,3), повторяющаяся структура молекулы которого составляет основу скелета терпенов. Изопреноиды по характеру содержания функциональных групп относятся к различным классам химических соединений - спиртам, углеводородам, альдегидам, кислотам, перекисям и т.д. [2].

ТС широко распространены в природной среде. Основными источниками терпеноидов являются растения, в которых протекает биосинтез этих соединений в присутствии циклического аденозинмонофосфата. При этом в различных органах хвойных (хвоя, кора, древесина

стволов, корней, веток) содержится до 60 отдельных летучих компонентов терпеновой природы, в основном - монотерпеновой, откуда они интенсивно выделяют в воздух лесов различных климатических зон, следовательно, ТС, являясь составной частью биосферы, необходимы для протекания физиологических процессов растительного и животного мира [6, 17].

В настоящее время изопреноиды составляют основную часть номенклатуры мало- и многотоннажного производства лесохимической промышленности [4, 7, 8], где они являются ведущим химическим фактором, оказывающим неблагоприятное воздействие на организм работающих [1, 12, 15, 17, 21, 23]. Чрезвычайно широкий спектр биологической активности и уникальные технологические качества терпеноидов обуславливают повсеместное их использование в промышленности, сельском хозяйстве, быту и медицине [4, 7]. Кроме того, ТС являются весьма перспективными для изыскания биологически активных веществ и синтеза на их основе новых химических композиций.

Указанное позволяет констатировать об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке токсичности и опасности ТС, выявлению качественных и количественных особенностей их биологического действия в зависимости от химической структуры, разработке лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и разработки принципов гигиенической стандартизации, в т.ч.

математической модели для ускоренного регламентирования изопреноидов в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследований

Комплексному токсиколого-гигиеническому исследованию подвергали моно-бициклические ТС различных химических групп:

- терпеновые спирты и их смеси – α -терпинеол, I-борнеол, терпенол, α -ментол, смеси терпеновых спиртов “Витерол”, “Окситерол”.
- терпеновые эфиры – изоборнилацетат, изоборнилформиат, линалилацетат, терпенилацетат, изоборнилфениловый эфир.
- терпеновые углеводороды – цимол и его пара-, мета-, орто-изомеры; орто-1.4-ентадиен, орто-1-ментен.
- природные канифоли (сосновая экстракционная, сосновая живичная талловая) и их модификации моноэтаноламином.
- масло пихтовое (смесь моно- и сесквитерпеновых углеводородов и их кислородпроизводных).
- терпено-малеиновый аддукт (продукт диенового синтеза малеинового ангидрида и терпенов, входящих в состав живичного и экстракционного скипидара).

Изучение токсикодинамических свойств изопреноидов проведено в острых, подострых и хронических экспериментах при различных путях поступления в организм (в желудок, эпикутанно, ингаляционно) на 4 видах лабораторных животных обоего пола (нелинейные белые мыши, рандомбредные белые крысы, кролики породы “Советская Шиншилла” и морские свинки-альбиносы).

При проведении экспериментальных исследований использовались общепринятые токсиколого-гигиенические, санитарно-химические, биохимические, физиологические, иммунно-аллергологические, математические методы и тесты.

Математическое моделирование расчета ОБУВ ТС проводили с помощью корреляционно-регрессионного анализа [5, 9, 18].

Результаты исследований и их обсуждение

Оценка острой токсичности и опасности ТС проведена в опытах на белых мышах и крысах, которым однократно внутрижелудочно вводили их в виде растворов на растительном масле в дозах от 900 до 15000 мг/кг. Ингаляционную токсичность моделировали однократной динамической затравкой лабораторных животных в камерах аэрозолями ТС с определением их концентраций методами газовой хроматографии. Динамику выживаемости и развития явлений интоксикации регистрировали в течение 14 суток.

Как показали исследования, клиническая картина острого отравления ТС не зависит от вида лабораторных животных и способа введения (внутрижелудочно, ингаляционно) терпеноидов, развивается двухфазно и характеризуется нарушениями со стороны функционального состояния нервной системы (заторможенность, адинамия, дискоординация движения, угнетение реакций на внешние раздражители, снижение мышечного тонуса). При этом первая стадия отравления — фаза возбуждения — наиболее выражена для терпеновых спиртов, эфиров и углеводородов. В дальнейшем, на фоне прогрессирования явлений интоксикации, животные впадали в коматозное состояние и, не выходя из него, погибали в течение 1-3 суток при симптоматике нарушения деятельности дыхательного и сердечно-сосудистого центров.

Расчет параметров острой токсичности изучаемых ТС проводили методом Литчфилда-Уилкоксона. Результаты расчета LD_{50} для белых крыс и мышей (табл. 1) позволили классифицировать изученные изопреноиды как мало- или умеренноопасные вещества (3-4 классы опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76).

Таблица 1

Параметры острой токсичности моно- и бициклических терпеновых соединений

Наименование соединения	Показатели токсичности и опасности			
	Вид животных	LD ₅₀ , мг/кг	CL ₅₀ , мг/м ³	Класс опасности
Эфиры терпеновые				
Изоборнилацетат	мыши	3100	> 667	3
	крысы	9050	-	4
Изоборнилформиат	мыши	3600	>2130	3
	крысы	7600	-	4
Терпенилацетат	крысы	10520	-	4
Линалилацетат	мыши	12250	-	4
Терпинолен	мыши	10700	-	4
D -3-карен	мыши	5500	-	4
	крысы	6700	-	4
β-пинен	мыши	7000	-	4
	крысы	14990	-	4
Углеводороды терпеновые				
П-цимол	мыши	2203	24000	3
	крысы	5212		3
М-цимол	мыши	3272	12000	3
О-цимол	мыши	2017	10300	3
Орто-1.4-ментадиен	мыши	2950	25000	3
Орто-1-ментен	мыши	4350	76000	3
	крысы	7200		4
Спирты терпеновые				
α-терпинеол	мыши	5200		4
l-борнеол	мыши	3720		3
Изоборнеол	мыши	3830		3
Продукт "Витерол"	мыши	2300		3
	крысы	2900	> 750	3
"Окистерол"	крысы	4950		3
Канифоли (природные) - сосновая	мыши	1650- 1720		3
	крысы	1850- 1940		3
- таловая	мыши	2100	> 900	3
	крысы	2210		
Модифицированные: - моноэтаноламином		3115- 3370	>2500	3
- малеиновым ангидридом и формальдегидом		3000- 4900		3
- малеиновым ангидридом и октоформ-С		4300		3
- малеиновым ангидридом		3200- 3700		3
Пихтовое масло	мыши	5600		4
	крысы	15500	>6850	4
Терпено-малеиновый аддукт	мыши	850		3
	крысы	2500		3

Сравнительный анализ параметров токсикометрии, установленных в остром опыте, позволяет констатировать, что токсичность и опасность смеси моно- и

бициклических терпеновых спиртов, α-терпинеола, борнеола, изоборнеола, изоборнилацетата, изоборнилформиата, не зависят от их химической структуры.

В ряду же орто-ментановых углеводов увеличение количества эндоциклических связей в молекуле на одну приводит к возрастанию токсичности и опасности на смертельном уровне в среднем в 2, а опасности острого несмертельного отравления - в 4 раза, что четко коррелирует с выявленным в эксперименте уровнем накопления ксенобиотиков в жировой клетчатке [14]. Модификация сосновой и таловой канифолей снижает степень их острой внутрижелудочной токсичности в 1,5-2,0 раза, что, по-видимому, обусловлено связыванием свободных СООН-групп природных канифолей.

Как показали исследования, ТС обладают местно-раздражающими и кожно-резорбтивными свойствами слабой или умеренной степени выраженности. Проявления раздражающих эффектов зависят от концентрации и длительности эпикутанного воздействия. Стереоизометрия изопреноидов существенно не влияет на выраженность общерезорбтивного и местно-раздражающего действия при однократных и повторных эпикутанных аппликациях, однако, особенности пространственного взаиморасположения заместителей в молекуле данных химических соединений могут обуславливать различия в степени проявления раздражающей активности и чрезкожной резорбции отдельных изомеров. Так, в ряду цимолов наиболее выраженными резорбтивными свойствами в условиях однократного и повторного воздействия на кожу обладает п-изомер, а местно-раздражающими – о-цимол. Непредельные гомологи данных углеводов не способны проникать через неповрежденные кожные покровы животных и вызывать интоксикацию. Модификация изоборнеола уксусной кислотой или формальдегидом (изоборнилацетат, изоборнилформиат) приводит к усилению раздражающих и общерезорбтивных свойств. Выраженное раздражающее действие терпеномалеинового аддукта обусловлено наиболее опасным компонентом его синтеза – малеиновым ангидридом.

Лимитирующими показателями при установлении порогов острого ингаляционного действия ТС (канифоли, продукт "Витерол", α-терпинеол, изомеры цимолла, пихтовое масло, изоборнилацетат, изоборнилформиат) являются СПП, продукты перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты) и активность ферментов антирадикальной защиты организмы (супероксиддесмутаза и пр.). При этом статистически значимые изменения указанных показателей, в основном, отмечаются через 1 час после ингаляционных затравок и полностью нормализуются на следующие сутки опыта.

Кумулятивные свойства моно- и бициклических ТС в основном слабые ($K_{\text{кум.}} > 5,0$) и только для п-цимола ($K_{\text{кум.}} = 4,6$) характеризуются как умеренно выраженные. Повторное внутрижелудочное введение терпеновых соединений в дозах, кратных от 0,05-0,2 LD₅₀, способствует формированию в организме подопытных животных комплекса морфофункциональных изменений, свидетельствующих об общетоксическом, политропном характере их действия с превалированием вредного влияния на функциональное состояние нервной системы, печени, крови и почек, сопровождающиеся активизацией процессов перекисного окисления липидов.

По частоте и выраженности кожных реакций и иммунологических тестов природные и модифицированные канифоли, изоборнилацетат, изоборнилформиат и терпеномалеиновый аддукт относятся к выраженным аллергенам (2 класс химических аллергенов) и потенциально опасны в плане аллергенного поражения контактирующих с ними лиц. При этом sensibilizing действие канифолей (особенно при термическом разложении), вероятнее всего, обусловлено эмиссией из них формальдегида. Аллергоопасность терпеномалеинового аддукта определяет основной компонент его синтеза – малеиновый ангидрид. Для смеси моно- и бициклических терпеноид-

ных спиртов (продукт “Витерол”) – характерна слабовыраженная способность к сенсибилизации. Пихтовое масло, лесной бальзам марки “А”, α -терпинеол, терпеноортоментановые моноциклические углеводороды (орто-цимол, орто-1,4-ментадие и орто-1-ментен) не обладают аллергенной активностью.

Экспериментально установлено, что в основе неблагоприятного влияния ТС на организм теплокровных лежит их способность оказывать мембранотропное действие. Так, смесь моно- и бициклических терпеноидных спиртов (продукт “Витерол”) при внутрижелудочном, внутрибрюшинном и ингаляционном поступлении в организм белых крыс оказывает влияние на мочевиновую, осмотическую, свободно-радикальную резистентность мембран эритроцитов, вызывая их лабильность дозо- и времязависимого характера [25].

В условиях моделирования хронических интоксикаций при ингаляционном и внутрижелудочном воздействии смеси моно- и бициклических терпеноидных спиртов (продукт “Витерол”) в организме подопытных животных вне зависимости от способа воздействия наблюдаются

идентичные изменения со стороны функционального состояния печени, подтверждающиеся результатами исследований гепатозависимого ферментативного статуса. Для хронических интоксикаций, вызванных ингаляционным воздействием канифолей и их модификаций моноэтаноламином, более характерны патологические сдвиги в функциональном состоянии дыхательной и мочевыделительной систем, а при внутрижелудочном введении – в печени и липидном обмене. Показатели, характеризующие функциональное состояние наиболее чувствительных к действию изопреноидов органов (нервная система, печень, почки) и ПОЛ, использованы в качестве лимитирующих при установлении порогов хронического действия указанных изопреноидов [10, 22, 26].

В опытах *in vitro* (канифоль, α -терпинеол и изоборнилацетат) и *in vivo* (витерол) установлено, что витерол при субхроническом воздействии в дозах 58,0 и 1450 мг/кг не оказывает гонадотоксического, эмбриотропного и тератогенного действия на организм экспериментальных животных. Канифоль, α -терпинеол и изоборнилацетат не обладают генотоксической активностью [19, 24].

Таблица 2

Пороги острого и хронического действия, гигиенические регламенты для воздуха рабочей зоны моно- и бициклических терпеновых соединений

Изученные соединения	Показатели токсикометрии		
	Lim _{ac} , мг/м ³	Lim _{ch} , мг/м ³	ПДК (ОБУВ), мг/м ³
Эфиры терпеновые			
изоборнилацетат	76,9	4,38+	1 А
изоборнилформиат	712,0	13,28+	1 А
Углеводороды терпеновые			
п-цимол	82,0	43,22+	10 Г
м-цимол	76,0	28,12+	10 Г
о-цимол	350,0	25,58+	10 Г
орто-1.4-ментадие	3200,0	44,33+	(8)
орто-1-ментен	16800,0	88,33+	(30)
Спирты терпеновые			
α -терпинеол	99,1	9,9+	5
витерол	450,0	33,7	5
канифоли	119,0	38,0	4 А
пихтовое масло	623,7	31,1+	(5)
терпено-малеиновый аддукт (по малеиному ангидриду)	-	-	1 А, Г

- Примечания:
1. А - алергоопасные соединения;
 2. Г – опасны при контакте с кожными покровами;
 3. + - расчетные данные.

По результатам комплексным токсиколого-гигиенических исследований осуществлена гигиеническая регламентация моно- и бициклических терпеновых соединений в воздухе рабочей зоны (табл. 2).

При этом гигиеническое нормирование моноциклических терпеновых углеводородов, спиртов и эфиров проведено по аналогии с близкими по химической структуре соединениями. Для природных и модифицированных канифолей обоснован групповой норматив с учетом их аллергенной активности. Учитывая однотипность проявления симптоматики острого и подострого отравления терпено-малеиновым аддуктом и технологи-

ческого продукта его синтеза - малеинового ангидрида, по последнему была осуществлена гигиеническая регламентация композиции в целом.

Проведенные исследования послужили базовой основой для ускоренного гигиенического регламентирования в воздухе производственных помещений ТС и их технологических продуктов аналогичных классов (углеводороды, эфиры, кислоты и пр.). На основе корреляционно-регрессионного анализа разработана серия формул, позволяющих рассчитать ОБУВ терпеноидов в воздухе рабочей зоны по значению параметров их токсикометрии (табл. 3).

Таблица 3
 Параметры токсикометрии различных групп моно- и бициклических терпеновых соединений

Изучаемые соединения	Показатели токсичности и опасности			
	LD ₅₀ , мг/кг	CL ₅₀ , мг/м ³	Lim _{ac.} , мг/м ³	ПДК, мг/м ³
Терпеновые углеводороды				
цимол	4590	-	-	10
П-цимол	2203	24000	82,0	10
М-цимол	3272	12000	76,0	10
О-цимол	2017	10300	85,0	10
Орто-1.4 - ментадиен	2950	25000	3200,0	8
Эфиры терпеновых спиртов				
Изоборнилацетат	9050	> 667	76,9	1
Изоборнилформиат	7600	>2130	712,0	1
Линалилацетат	13934	-	193,0	-
Терпинолен	10700	-	-	-
Терпенилацетат	10520	-	227,0	-
Терпеновые спирты и их смеси				
L-борнеол	4960	-	-	-
α-терпинеол	5200	-	99,1	5
терпенол	5170	-	-	-
α-ментол	3300	-	-	-
ментол рацематический	3180	-	-	-
терпеновые спирты	3450	-	-	-
"Вигерол"	2900	> 750	450,0	5
"Окситерол"	4950	-	-	-
Природные канифоли				
Сосновая экстракционная	1940	-	159,0	4 (групповой норматив)
Сосновая живичная	1850	-	190,0	
Таловая	2210	> 900	193,0	
Модифицированные канифоли				
моноэтаноламино малеиновым ангидридом и формальдегидом	3115-3370	> 2500	119,0-160,0	4 (групповой норматив)
малеиновым ангидридом и октофором-С	3000-4900	-	126,0-130,0	
малеиновым ангидридом	4300	-	165,0	
малеиновым ангидридом	3200-3700	-	110,0-168,0	

Таблица 4

Формулы для расчета ОБУВ различных групп моно- и бициклических терпеновых соединений в воздухе рабочей зоны

Наименование зависимости	Формула	δ (сигмальное отклонение)	R (коэффициент корреляции)
Терпеновые углеводороды			
Прямая	$Y = 10,0519 - 0,0007 \times X$	0,0023	0,9999
Прямая	$Y = 10,9197 - 0,0001 \times X_1$	0,7861	0,6172
Терпеновые спирты, эфиры и канифоли			
Гипербола	$Y = 5,9833 - 306,5296/X$	0,8266	0,7946
Прямая	$Y = 5,5026 - 0,0005 \times X_2$	0,8364	0,7891

Примечания: 1. Y - величина ОБУВ (мг/м³); X - Lim_{ac} (мг/м³);
2. X₁ - CL₅₀ (мг/м³); X₂ - DL₅₀ (мг/кг).

Приведенные в табл. 4 формулы рекомендованы к использованию для ускоренного гигиенического нормирования ТС в воздухе рабочей зоны.

Выводы

1. ТС (моно- и бициклической структуры) относятся к мало- или умеренно-опасным веществам (3-4 классы опасности, согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76), обладают слабо-выраженными раздражающими, кожно-резорбтивными, кумулятивными и аллергенными свойствами.
2. При обосновании пороговых концентраций ТС в острых и хронических экспериментах лимитирующими являются показатели, характеризующие состояние нервной системы (суммационно-пороговый показатель, поведенческие реакции), продукты свободно-радикального окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты), а также активность ферментов антирадикальной защиты организма (супероксиддесмутаза и пр.).
3. Токсические свойства и биологическая активность ТС моно- и бициклической структуры обусловлены их мембранотропным действием.
4. Гигиеническое регламентирование в воздухе рабочей зоны моно- и бициклических ТС возможно ускоренными методами: с учетом групповой принадлежности ксенобиотиков и математического моделирования. Так,

для природных канифолей и их модификаций приемлем принцип группового нормирования с учетом аллергенного действия. Моноциклические терпеновые углеводороды, спирты и эфиры могут стандартизоваться по аналогии (близости химической структуры). Нормирование продуктов, содержащих терпеноиды (аддукты, смолы), осуществляется по наиболее токсичному компоненту синтеза. При использовании расчетного способа необходимы сведения об их среднесмертельных дозах (DL₅₀, мг/кг) и концентрациях (CL₅₀, мг/м³), а также значения порогов острого ингаляционного действия (Lim_{ac}, мг/м³).

Литература

1. Аляксеяу А.Д. Хімія і біяхімія тэрпеноідаў/ Мн.: БДТУ, 1993.- 63 с.
2. Зандерман В. Природные смолы, скипидары, таловое масло / Пер. с нем.- М.: Лесная промышленность, 1964.
3. Общая токсикология/Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. - М.: Медицина, 2002.- 608 с.
4. Костеневич Н.А., Яговдик Н.З./В сб.: Терпеновые соединения. Медико-биологические аспекты изучения и перспективы использования в народном хозяйстве.- Мн., 1979.- С.90-92.
5. Красовский Г.Н., Пинигин М.А., Тепикина Л.А. и др./ В сб.: Гигиенические аспекты охраны окружающей среды.- М, 1979.- Вып.7.- С. 43-45.

6. Зеленин К.Н. Органические вещества атмосферы. - СПб.: Химия, 1998.- 165 с.
7. Маянский А.Н. Химия и использование экстрактивных веществ дерева. - Горький, 1990.- С.27-28.
8. Несмеянов А.Н., Несмеянов Н.А. Терпены и терпеноиды. Начало органической химии.- М: Химия, 1974.- Т. 2.- С.579-595.
9. Новиков С.М. // Гигиена и санитария, 1982.- № 3.- С. 80-82.
10. Половинкин Л.В., Талапин В.И., Маняшин Ю.А. и др.// Гигиена труда и профессиональные заболевания.- 1989. - № 9.- С. 14-16
11. Половинкин Л.В./ В сб.: Современная методология решения научных проблем гигиены/Под ред. проф. С.М.Соколова, В.И.Талапина - Мн: Беларуская навука, 1997.- С. 152-159.
12. Половинкин Л.В. Токсикология и основы гигиенического регламентирования моно- и бициклических терпеновых соединений. – Мн.: Тонпик, 2007. – 168 с.
13. Половинкин Л.В.// Актуальные проблемы гигиены и эпидемиологии: Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 80-летию сан.-эпидемиол. службы Респ. Беларусь (Минск, 17 нояб. 2006 г.) / Редкол.: М.И. Римжа (пред.) [и др.]. – Минск, 2006. – С. 291–294.
14. Половинкин Л.В., Стельмах В.А., Талапин В.И., Перцовский А.Л./ Предпатология: проблемы и решения: Сб. науч.тр. под ред. С.М.Соколова, В.П.Филонова, В.И.Талапина, В.Г.Цыганкова. - Мн.: Беларуская навука, 2000 - С. 409- 417.
15. Рощин А.В., Шимайтис Н.С.// Гигиена труда и проф. заболевания.- 1986.- № 7.- С.5-11.
16. Степень Р.А. и др./ Тез докл.: VIII совещания по проблеме фитонцидов (Киев, 16-18 октября 1979 г.): - Киев: Наук.думка, 1979.-С.50-51.
17. Талапин В.И., Стельмах В.А., Половинкин Л.В. и др./В сб.: Гигиена труда и охрана окружающей среды в химической промышленности.- Нижний Новгород, 1991.- С.158-162.
18. Тепикина Л.А., Щербаков Б.Д./ В сб. науч. тр.: Состояние и перспективы развития гигиены окружающей среды.- М., 1985.- С. 37-41.
19. Ушков А.А., Половинкин Л.В., Прокулевич В.А., Кульба А.М./ В сб. науч.тр.: Здоровье и окружающая среда/ Под ред. С.М.Соколова, В.Г.Цыганкова. - Мн.: УП “Технопринт”, 2001-С. 341- 344
20. Филонов В.П., Соколов С.М., Застенская И.А./ В сб.: Матер. объединенного Пленума Республиканской проблемной комиссии по гигиене и Правления научного общества гигиенистов/Под ред. В.П.Филонова, С.М.Соколова.- Мн.: РЦГЭ, 2000. - С. 3-7.
21. Хроменко З.Ф., Архипова Т.М., Неплюева Л.В./В сб.: Вопросы гигиены труда и охраны окружающей среды в целлюлозно-бумажной промышленности Сибири и Дальнего Востока.- М., 1985.- С.19-24.
22. Юркевич Е.С., Половинкин Л.В., Ушков А.А. и др.// Токсикологический вестник.- 1998.- № 2.- С.36.
23. Юркевич Е.С., Талапин В.И., Половинкин Л.В. Фролов А.В./ Тез. докл. Междун. конф.: Здоровье, окружающая и производственная среда, безопасность труда в сельском хозяйстве на рубеже двух тысячелетий. - Киев: Институт медицины труда АМН Украины, 1998.- С. 108-109.
24. Юркевич Е.С., Половинкин Л.В., Степанищева В.А./ Матер. докл.: Республиканская научно-практической конференции по итогам выполнения государственной научно-технической программы “Здоровье и окружающая среда” /Под ред. С.М.Соколова, В.И.Талапина.- Мн.: Беларуская наука,

1998.- С. 75-78.

25. Юркевич Е.С., Половинкин Л.В./В Сб.научн. тр.: Методология гигиенического регламентирования/ Под ред.С.М.Соколова, В.И.Талапина.- Мн.: Беларуская навука, 1999.- С.136-144.
26. Юркевич Е.С., Половинкин Л.В., Кремко Л.М. и др.// Гигиена и санитария.- 1999.- № 2.- С.10-12.

Резюме

ОСНОВИ ГІГІЄНИЧНОЇ РЕГЛАМЕНТАЦІЇ МОНО- І БІЦИКЛІЧНИХ ТЕРПЕНОВИХ СПОЛУК В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Половинкин Л.В.

Показано, що терпенові сполуки (моно- і біциклічної структури) відносяться до мало- або помірнонебезпечних речовин (3-4 класи небезпеки, згідно класифікації ГОСТ 12.1.007-76), мають слабвиражені подразнюючі, шкірно-резорбтивні, кумулятивні і алергенні властивості. При обґрунтуванні їх порогових концентрацій в гострих і хронічних експериментах лімітуючими є показники, що характеризують стан нервової системи, продукти вільно-радикального окислення ліпідів, а також активність ферментів антирадикального захисту організму. Токсичні властивості і біологічна активність терпенових сполук моно- і біциклічної структури обумовлені їх мембранотропною дією. Гігієнічна регламентація в повітрі робочої зони моно- і біциклічних терпенових сполук можлива прискореними методами: з урахуванням групової приналежності ксенобіотиків і математичного моделювання. Так, для природної каніфолі і її модифікацій прийнятний принцип групового нормування з урахуванням алергенної дії. Моноциклічні терпенові вуглеводні, спирти і ефіри можуть стандартизуватися аналогічно (близькість хімічної структури). Нормування продуктів, що містять терпеноїди, здійснюється по найбільш токсичному компоненту синтезу. При використанні розрахункового способу необхідні відомості про їх середньосмертельні дози (DL_{50} , мг/кг) і концентрації (CL_{50} , мг/м³), а також значення порогів гострої інгаляційної дії (Lim_{ac} , мг/м³).

Ключові слова: гігієнічна регламентація хімічних речовин, терпенові сполуки

Summary

BASES OF THE HYGIENIC REGULATION MONO- AND BICYCLIC TERPENIC COMPOUNDS IN AIR OF THE WORKING ZONE

Polovinkin L.V.

It is shown, that terpenic compounds (mono-and bicyclic structure) concern low-or mildly-hazard substances (3-4 classes of danger, according to classification of GOST 12), possess ill-defined irritating, skin-resorptive, cumulative and allergenic properties. At a substantiation of their threshold concentration in sharp and chronic experiments the indicators characterising a condition of nervous system, products of is free-radical oxidation of lipids, and also activity of enzymes of antiradical protection of an organism are limiting. Toxic properties and biological activity of terpenic compounds mono-and bicyclic structure are caused by their membrane-acting action. A hygienic regulation in air of a working zone mono-and bicyclic terpenic compounds probably accelerated methods: taking into account a group accessory of xenobiotics and mathematical modelling. So, the principle of group rationing is comprehensible to natural rosin and their updatings taking into account allergenic action. Monocyclic terpenic hydrocarbons, spirits and aethers can be standardised by analogy (affinity of chemical structure). Rationing of the products containing terpenoids (inclusion complexes, pitches), is carried out on the most toxic component of synthesis. At use of a settlement way data on their average lethal doses (DL_{50} , mg/kg) and concentration (CL_{50} , mg/m³), and also values of thresholds of acute inhalation action (Lim_{ac} , mg/m³) are necessary.

Keywords: hygienical regulation of chemical matters, terpenes

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 631.82

ВИКОРИСТАННЯ КОРОТКОСТРОКОВИХ ТЕСТІВ ДЛЯ ДОСЛІДЖЕННЯ МУТАГЕННОЇ АКТИВНОСТІ ПЕСТИЦИДНИХ ПРЕПАРАТІВ

Сенченко Т.В., Болтіна І.В., Костик О.Л., Ткачук О.М., Лельошкін І.В., Кравчук О.П.

Інститут екогігієни і токсикології ім. Л. І. Медведя МОЗ України

Ключові слова: пестицид, мутагенна активність, Тест Еймса, метод Еванса

Вступ

Прогнозування генетичних наслідків забруднення навколишнього середовища та визначення шляхів захисту спадкового матеріалу людини від негативного впливу господарчої діяльності стає надзвичайно актуальним. Одним з провідних аспектів дослідження “віддалених наслідків” несприятливої дії пестицидів є оцінка їх можливого вкладу в індукований мутаційний процес у людини, наслідком якого може бути зріст частоти патології з генетичною компонентою. Тому важливим напрямком у вивченні біологічного ефекту пестицидів є генетико-гігієнічні дослідження, основною метою яких є наукове прогнозування та попередження мутагенної небезпеки пестицидів для здоров'я теперішнього та майбутніх поколінь [1, 8]. Оцінити потенційну мутагенну небезпечність пестицидів неможливо без попередньої оцінки їх токсичної дії на тест-об'єкти.

Метою роботи є розробка підходів до тестування пестицидів в експериментальних умовах. Для цього проаналізували данні дослідів по вивченню мутагенної активності пестицидних препаратів на трьох основних тестах: на індукцію генних мутацій у *S. typhimurium*/тест Еймса; на індукцію аберацій хромосом в клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*; на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* без та з метаболічною активацією).

Матеріали і методи

Тест Еймса, суть якого полягає в реєстрації здатності досліджуваної ре-

човини та її метаболітів індукувати генні мутації від ауксотрофності до прототрофності по гістидину у індикаторних штамів *S. typhimurium*, які несуть his-мутації і не здатні синтезувати гістидин, проводили методом стандартного чашкового тесту, запропонованого D.M. Maron і B.N. Ames [10]. Мутагенний ефект в даному тесті визначали ступінню кратності перевищення кількості колоній-ревертантів в кожній концентрації над кількістю колоній у контролі (спонтанний рівень реверсій) та, згідно рекомендаціям Л.М. Фонштейну [4] оцінювали як слабкий, середній і сильний.

Культивування лімфоцитів *in vitro* та приготування препаратів хромосом виконували за стандартним напівмікрометодом [9] з модифікаціями, що прийняті в лабораторії мутагенезу. Експеримент по вивченню пестицидних препаратів проводили в двох варіантах – без та з метаболічною активацією. При постановці експерименту з метаболічною активацією разом з препаратом додавали мікросомальну активуючу суміш (S-9 mix), яку готували за методичними рекомендаціями D.M. Maron і B.N. Ames [10]. Відбір метафазних платівок для цитогенетичного аналізу, класифікація та метод обліку аберацій хромосом – загальноприйняті. Статистичну обробку одержаних даних проводили відповідно до критеріїв Ст'юденту.

Дослідження метафазних хромосом клітин кісткового мозку проводили на білих нелінійних мишах, самцях за методом H.J. Evans [7]. Під час прове-

дення експерименту тварини утримувались у віварії в стандартних пластикових клітках, при температурі навколишнього середовища 20-22°C, вологості повітря 50-60%, стандартному світловому режимі “день-ніч”. Відбір піддослідних тварин проводили методом “випадкових чисел” [2]. Досліджувану речовину вводили внутрішньошлунково одноразово за допомогою зонду. Тварин забивали через 24 години після введення досліджуваної речовини. За дві години до забою тваринам внутрішньочеревно вводили розчин колхіцину для припинення поділу клітин на стадії метафази мітозу. Статистичну обробку одержаних даних проводили відповідно до критеріїв Ст’юденту.

Результати та обговорення

За весь час роботи лабораторії мутагенезу було досліджено більше 100 пестицидних препаратів.

В тесті Еймса та в тесті на індукцію аберацій в кістковому мозку мишей мутагенні ефекти були виявлені у чотирьох препаратів.

Тест на індукцію аберацій хромосом в лімфоцитах периферичної крові *in vitro* виявився найбільш чутливим по кількості пестицидних препаратів, які проявили мутагенні властивості. Збільшення частоти аберацій хромосом було виявлено у 19 препаратів

Крім частоти аберацій хромосом на метафазних препаратах підраховували частоту анеуплоїдних клітин – явище, при якому клітини організму містять некрратне гаплоїдному (ординарному) число хромосом. Підвищення частоти анеуплоїдних клітин може свідчити про можливий канцерогенний ризик при дії пестицидного препарату на культуру лімфоцитів периферичної крові людини [3, 6, 11]. За час досліджень підвищення частоти анеуплоїдних клітин було виявлено у 10 пестицидів.

Ще одним цитогенетичним показником, на який варто звернути увагу, є мультиаберантні клітини, наявність яких

свідчить про зміни в системі репарації [5]. Мультиаберантні клітини виявлені майже у всіх препаратів в найвищих концентраціях, що свідчить про їх потенційну небезпеку.

Слід зауважити, що протягом останнього року став актуальним ще один показник – токсичність пестицидних препаратів при дослідженні їх мутагенних властивостей.

При постановці експерименту в тесті Еймса спершу визначали бактеріотоксичність (критерієм бактеріотоксичності вважали відсутність колоній в двох повторах), «відштовхуючись» від розчинності препарату. При співставленні концентрацій пестицидних препаратів (мається на увазі однієї і тієї ж діючої речовини при дослідженні різних пестицидних препаратів) був зафіксований бактеріотоксичний ефект (зниження діючих концентрацій в дослідженні на мутагенез). В тесті Еймса токсичний ефект був виявлений у 13 діючих речовин різних пестицидних препаратів.

Подібну картину спостерігали і в тесті на індукцію аберацій хромосом в клітинах кісткового мозку мишей *in vivo*. Першою концентрацією вважається $1/2 - 1/4 LD_{50}$. При дослідженні однакових діючих речовин пестицидних препаратів були виявлені різні токсичні властивості (загибель тварин в першій концентрації).

В тесті на індукцію аберацій хромосом в культурі лімфоцитів периферичної крові людини *in vitro* без та з метаболічною активацією були виявлені цитотоксичні властивості у 16 пестицидних препаратів. Показником цитотоксичності вважали зниження мітотичного індексу в культурі лімфоцитів, що відповідає зниженню мітотичної активності лімфоцитів.

Можливо, це пов’язано з тим, що останнім часом з’явилися копії оригінальних препаратів, які називають генериками. Речовина, що діє, в препара-

тах, як правило, одна і та ж, але при синтезі генериків неминуче з'являються домішки, які змінюють рівень токсичності.

Таким чином, дослідження токсичних властивостей пестицидних препаратів-генериків, мають бути невід'ємною частиною досліджень мутагенної активності цих речовин, тому що, токсичний ефект (*toxic – ядовитий, потенційно летальний*) свідчить про можливий потенційний летальний вплив.

Висновки

1. Дослідження токсичних властивостей пестицидних препаратів-генериків, мають бути невід'ємною частиною досліджень мутагенної активності цих речовин, які слід проводити тільки в комплексі із застосуванням не менше трьох тестів, що відображено на схемі щодо вивчення їх мутагенної активності.
2. Зниження рівня токсичності концентрацій при дослідженні мутагенної активності пестицидних препаратів-генериків, може бути підставою для перегляду деяких нормативів при застосуванні окремих препаратів.
3. Цитогенетичні показники – кількість анеуплоїдних та мультиаберантних клітин необхідно більш широко використовувати в експериментальних дослідженнях.

Література

1. Куринный А.И. Оценка пестицидов как мутагенного фактора окружающей среды: автореф. дис на соискание науч. степени доктора биол. наук: спец. 030015 "Генетика" / А.И. Куринный. – Москва., 1986. – 39 с.
2. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк – К.Вища освіта, 1983 – 383 с.
3. Назаренко С.А., Сравнительный анализ частоты анеуплоидии в покоящихся и делящихся клетках челове-

ка при воздействии вредных внешне-средовых факторов / С.А. Назаренко, В.А Тимошевский. //Генетика. – 2005. – т. 41. - №3. – С. 391-395.

4. Фонштейн Л.М. Методы первичного выявления генетической активности загрязнителей среды с помощью бактериальных тест-систем. (Методические указания). / Л.М. Фонштейн, С.К. Абилов, Е.В. Бобринев. – Москва: Производственно-издательский комбинат ВИНТИ 1985. - 34 с.
5. Худoley В.В., Мизгирев И.В. Пути развития и перспективы экологической онкологии / В.В. Худoley. //Вопросы онкологии. – 1997. - т. 43. - № 1. - С. 116 -119.
6. Duesberg P., Rasnick D. Aneyploidy, the somatic mutation that makes cancer a species of its own / P. Duesberg, D.Rasnick. //Cell Motility and Cytoskeleton. – 2000. – V. 47. – P. 81-107.
7. Evans H.J. Cytological methods for detecting chemical mutagens. / H.J. Evans //Chemical mutagens: principles and methods for their detection. – 1976. - V. 4. – P. 1–29.
8. Flemiry L. Mortality in a cohort of licenced pesticide applicators in Florida / L.Flemiry, J.Bean, M.Rudolph. // Occup. and environ. Med. – 1999. – 56. - № 1. – P. 14 -21.
9. Hungerford D.A. Leucocytes cultured from small inoculate of whole blood and preparation metaphase chromosomes by treatment with hypotic KCl. / D.A. Hungerford //Stain Techn. – 1965. – V. 40. – P. 333–338.
10. Maron D.M. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. / D.M.Maron, B.N.Ames. //Mutation Research. – 1983. – V. 113. – P. 173–215
11. Sen S. Aneyploidy and cancer / S. Sen //Curr. Opinion Oncology. – 2000. – V. 12. – P. 82–88.

Резюме

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРАТКОСРОЧНЫХ
ТЕСТОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ
МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ
ПЕСТИЦИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

*Сенченко Т.В., Болтина И.В., Костик
О.Л., Ткачук О.М., Лепешкин И.В.,
Кравчук О.П.*

Показано, что исследование токсичных свойств пестицидных препаратов-генериков, должны быть неотъемлемой частью исследований мутагенной активности этих веществ, которые следует проводить только в комплексе с применением не менее трех тестов.

Ключевые слова: *пестицид, мутагенная активность, Тест Эймса, метод Эванса*

Summary

**USING OF SHORT-TERM TESTS FOR
PESTICIDAL PREPARATIONS MUTAGEN
ACTIVITY RESEARCHES**

*Senchenko T.V., Boltina I.V., Kostik O.L.,
Tkachuk O.M., Lepyoshkin I.V., Kravchuk
O.P.*

It is shown that research of toxic properties of pesticidal preparations-generikov should be an integral part of researches of mutagen activity of these substances. The complex of not less than three tests should be contained at these researches.

Keywords: *pesticide, mutagene activity, Ames test, Evans method*

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-036.22:613

**ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ И БИОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА В
ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ**

Застенская И.А., Кочубинский В.В.

*Республиканский научно-практический центр гигиены
Министерство здравоохранения Республики Беларусь*

Ключевые слова: *нормирование химических веществ, стойкие органические загрязнители, хлорсодержащие пестициды, полихлорированные бифенилы*

Введение

Проблемы нормирования химических веществ становятся все более актуальными в результате расширения перечня и объемов их производства, высокой стоимости классических экспериментов по установлению безопасных для здоровья человека концентраций в объектах окружающей среды, расширением спектра исследований, необходимых для получения полной токсикологической характеристики того или иного химического вещества. Кроме того, условия воздействия химических веществ в

реальной жизни в значительной степени отличаются от экспериментальных условий: их количество, дозы, пути поступления варьируют и количество возможных вариаций значительно. Особую категорию представляют химические вещества, которые обладают способностью к биоаккумуляции, что определяет особенности их токсикодинамики и токсикокинетики [1, 2].

Вопросы совершенствования системы гигиенического нормирования постоянно присутствуют в повестке обсуждений оценки риска, социально-гигиени-

ческого мониторинга, выявления причинно-следственных связей заболеваемости населения и влияния химических веществ [3].

Контингенты и методы

В целях изучения возможности и использования результатов эпидемиологических исследований и биологического мониторинга, а именно выделения химических веществ при лактации, в коррекции нормативов, установленных в классических токсикологических экспериментах с использованием лабораторных животных, был проведен ретроспективный и текущих анализ нормирования стойких органических загрязнителей (СОЗ) (хлорсодержащих пестицидов (ХОП), полихлорированных бифенилов (ПХБ)). Следует отметить, что ХОП и ПХБ являются яркими представителями группы химических веществ, характеризующихся высокой устойчивостью в окружающей среде и способностью к накоплению в организме человека [1, 2, 4].

Были проанализированы данные о загрязнении продуктов питания ХОП, как основного источника их поступления в организм, а также питьевой воды и почв за 20-и летний период в отдельных регионах Беларуси. Накопление в организме человека оценивалось по данным биологического мониторинга грудного молока - комплексного индикатора состояния окружающей среды (исследования 1997, 2002 и 2008 г.г.) [5]. Оценка ситуации с ПХБ была проведена по данным о наличии значимых источников ПХБ в окружающую среду и контаминации рыбы и рыбных продуктов (содержание ПХБ нормируется только в этой группе продуктов). Оценка контаминации грудного молока ПХБ проведена впервые в Беларуси в 2007-2008 г.г.

Исследования проведены с привлечением 974 волонтеров. Грудное молоко отбиралось на 4-5 сутки после родов. Заполняемая родильницами анкета содержала вопросы о биометрических характеристиках индивида, характере пита-

ния, трудовой деятельности, вредных привычках, наличии аллергических проявлений. Оценка состояния новорожденных проводилась курирующим врачом. Выявление возможных эффектов на здоровье кормления новорожденных проводилась за 2-х летний период после рождения по данным карт медицинского учета по заболеваемости и продолжительности болезни, лабораторным анализам. Содержание ХОП (альдрин, ГХЦГ и изомеров, ДДТ и метаболитов) и ПХБ (28, 52, 101, 118, 153, 180) определяли методом газожидкостной хроматографии.

Результаты и их обсуждение

Проанализированные ретроспективные данные мониторинга продуктов питания (20 видов) свидетельствуют о том, что в период с 1985 года процент обнаружений превышения ПДК ХОП в продуктах питания, питьевой воде и почве колеблется от 0,01 до 0,1%. С 2002 года превышения ПДК практически не регистрируются. При этом наиболее часто регистрируемые концентрации составляют до тысячных долей ПДК. Аналогичная ситуация прослеживается и по ПХБ: обнаружения ПХБ в концентрациях выше ПДК в контролируемых продуктах питания практически равны нулю. Таким образом, на основе этих данных представляется возможным охарактеризовать ситуацию как благополучную, и в дополнительных мерах по охране здоровья населения нет необходимости.

Однако ситуация с контаминацией грудного молока несколько иная. В 1997-2002 годах только 5-30 % проб грудного в зависимости от региона по содержанию в нем ГХЦГ укладываются в нормы МБТ для адаптированных молочных смесей. В нормы МБТ по содержанию суммы метаболитов ДДТ укладывается 5-27% проб, т.е. проб не соответствующих нормам МБТ для детского питания гораздо больше, чем отвечающих им. В 2007-2008 г.г. этот процент снизился втрое, т.е. только пятая часть проб не соответствует требованиям. Соответственно, допустимая суточная доза, получаемая ребенком при

кормлении таким молоком превышала предельно допустимую в 3-5% случаев по ГХЦГ и до 50% случаев по ДДТ и его метаболитам в 1997-2002 г.г.; в настоящее время установлено снижение этих показателей в 3-5 раз в зависимости от регионов страны.

Следует отметить, что в мировом масштабе проведены десятки тысяч исследований по оценке контаминации грудного молока и его потенциальном влиянии на здоровье плода и детей [6, 7, 8]. Доминирующей является позиция об отсутствии отрицательных воздействий на здоровье. Однако, ряд исследователей отмечают наличие негативных эффектов [7, 8, 9].

В наших исследованиях обнаружены выраженная отрицательная корреляционная зависимость между степенью загрязнения грудного молока ДДТ и весом ребенка при рождении, что может служить подтверждением негативного влияния на плод во время его внутриутробного развития.

Высокое содержание полихлорированных бифенилов, а именно ПХБ-153, приводит к рождению ребенка с более низкими показателями по шкале Апгар, что также может быть классифицировано как системный отрицательный эффект на развивающийся плод.

Изложенное позволяет сделать вывод о том, что установленные ПДК в эпидемиологических исследованиях не подтвердили свою состоятельность в контексте обеспечения гарантий для плода, как будущего поколения первой генерации, т.е. необходима коррекция принятых нормативов, в частности, в продуктах питания, как основного источника СОЗ для человека. Такая мера и была предпринята – требования к содержанию остаточных количеств ХОП были ужесточены более чем в 100 раз по отдельным группам пищевых продуктов, формирующих нагрузку, на основе анализа наилучшей мировой практики и соответствующих данных биологического мониторинга

грудного молока в странах, с более жесткими нормативами СОЗ. Кроме того, была обоснована необходимость расширения перечня продуктов питания, в которых должен проводиться контроль остаточных количеств ПХБ, и в настоящее время проводится обоснование рекомендуемых допустимых концентраций.

Для ответа на вопрос, влияет ли негативно кормление ребенка первого года жизни высоко контаминированным СОЗ грудным молоком на его здоровье, по данным индивидуальных медицинских карт был проведен анализ заболеваемости, продолжительности болезни и других характеристик здоровья (физическое развитие, функционирование отдельных систем) за первые два года жизни детей. Полученные данные свидетельствуют о том, что значимых различий по уровню заболеваемости и распространенности патологии не выявлены. Однако с высокой степенью доказанности можно говорить о том, что продолжительность болезни, в частности, ОРВИ, у детей, которые получали большую дозу контаминантов с грудным молоком матери в 1,2 раза выше. По нашему мнению, это подтверждает нарушение (снижение) адаптивных возможностей детей, получающих большую дозу контаминантов на первом году жизни. Изложенное еще раз подтверждает тот факт, что обоснованные в 80-е года предыдущего столетия ПДК не обеспечивают отсутствие негативных эффектов для здоровья будущих поколений, как это декларируется в определении предельно-допустимой концентрации.

Использование эпидемиологических исследований в установлении свойств распространенных в окружающей среде химических веществ используется достаточно активно, например, при выявлении их канцерогенных, аллергенных, тератогенных и мутагенных свойств для человека. Однако практика коррекции ПДК на основе эпидемиологических исследований и биологического мониторинга, к сожалению, пока не рас-

пространена. Вместе с тем, применение такой практики вполне обоснованно: ПДК устанавливаются на основе оценки воздействия по ограниченному числу признаков. Оценка токсических проявлений в природных условиях более сложна, но и более объективна. Одним из примеров может быть уменьшение в 10 раз референтной дозы ртути в крови детей с 20 до 2 мг/л и соответствующая коррекция допустимой суточной дозы и допустимой контаминации продуктов питания по рекомендациям ВОЗ [10].

Выводы и рекомендации

Таким образом, на основе проведенных аналитических и экспериментальных исследований можно сделать следующие выводы и рекомендации:

- установленная ПДК химических веществ с применением классических токсикологических экспериментов в отдельных случаях не обеспечивает полную безопасность для здоровья настоящих и будущих поколений и должна корректироваться с учетом результатов эпидемиологических исследований и биологического мониторинга;
- эпидемиологические исследования и данные биологического мониторинга с соответствующей оценкой показателей здоровья могут служить обоснованием для нормирования химических веществ в объектах окружающей среды.

Литература

1. ATSDR. Toxicological Profile for Polychlorinated Biphenyl (PCBs). - Atlanta. GA, 2000.
2. EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Exposure and human Health Reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and Related Compounds // Draft Final Report. - Washington D.C., 2000
3. Научные проблемы совершенствования социально-гигиенического

мониторинга / Ю.А. Рахманин и др. // Гигиена и санитария. – 2004. – №5. – с. 4-5

4. Biomagnification factors (fish to Osprey eggs from Willamette River, Oregon, U.S.A.) for PCDDs, PCDFs, PCBs and OC pesticides / C.J. Henny [et al.] // Environ. Monit. Assess. - 2003. –Vol. 84 (3). – P. 275-315.
5. Национальный план выполнения обязательств, принятых Республикой Беларусь по Стокгольмской конвенции о стойких органических загрязнителях на 2007–2010 годы и на период до 2028 года / М - во природных ресурсов и охраны окружающей среды Респ. Беларусь, Глобальный экологич. фонд, Всемирный банк. - Минск: Белсэнс, 2006. – 200 с.
6. Hooper, K. Breast milk monitoring programs (BMMPs): worldwide early warning system for polyhalogenated POPs and for targeting studies in children's environmental health / K. Hooper // Environmental - Health-Perspectives. – 1999. - № 107 (6). – P. 429 - 430
7. Effect of environmental exposure to polychlorinated biphenyl and dioxin on birth size and growth in Dutch children / S. Patandin [et al.] // Pediatr. Res. - 1998. – V. 44. – P. 538-545.
8. The effect of organic chlorine compounds and their metabolites present in human milk on newborn mice / K. Lembowicz [et al.] // Toxicology-letters. – 1991. - № 57 (2). – P. 215-226.
9. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism / I. N. Damgaard [et al.] // Environmental-Health-Perspectives. – 2006. - № 114 (7). – P.1133-1138
10. Elemental mercury and inorganic mercury compounds: human health aspects. - 2003. - 61 p.

Резюме

ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ І БІОЛОГІЧНОГО МОНІТОРИНГУ В ГІГІЄНИЧНОМУ НОРМУВАННІ

Застенська І.А., Кочубінський В.В.

Були проаналізовані дані про забруднення продуктів харчування ХОП, як основного джерела їх надходження в організм, а також питної води і ґрунтів за 20-и літній період в окремих регіонах Білорусі. Накопичення в організмі людини оцінювалося за даними біологічного моніторингу грудного молока. Оцінка контамінації грудного молока ПХБ проведена вперше в Білорусі в 2007-2008 г.г. Дослідження проведені із залученням 974 волонтерів. Грудне молоко відбиралося на 4-5 добу після пологів. Заповнювана породіллями анкета містила питання про біометричні характеристики індивіда, характер харчування, трудову діяльність, шкідливі звички, наявність алергічних проявів. Оцінка стану новонароджених проводилася курируючим лікарем. Виявлення можливих ефектів на здоров'я годування новонароджених проводилася за 2-х літній період після народження за даними карт медичного обліку по захворюваності і тривалості хвороби, лабораторним аналізам. Зміст альдрину, ГХЦГ і ізомерів, ДДТ і метаболитів і ПХБ визначали методом газорідинної хроматографії. Показано, що встановлена ГДК хімічних речовин із застосуванням класичних токсикологічних експериментів в окремих випадках не забезпечує повну безпеку для здоров'я справжніх і майбутніх поколінь і повинна коректуватися з урахуванням результатів епідеміологічних досліджень і біологічного моніторингу; епідеміологічні дослідження і дані біологічного моніторингу з відповідною оцінкою показників здоров'я можуть служити обґрунтуванням для нормування хімічних речовин в об'єктах навколишнього середовища.

Ключові слова: нормування хімічних речовин, стійкі органічні забруднювачі, хлорвміщуючі пестициди, поліхлоровані біфеніли

Summary

POTENTIAL ROLE OF EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES AND BIOLOGICAL MONITORING IN HYGIENIC RATE SETTING

Zastenskaya I.A., Kochubinsky V.V.

Data about pollution of foodstuff ХОП, as basic source of their receipt in an organism, and also potable water and soils for the 20 years period in separate regions of Belarus have been analysed. Accumulation in a human body was estimated according to biological monitoring of chest milk. The estimation of chest milk PCB contamination was carrying out for the first time in Belarus at 2007-2008. Research was carrying out with attraction of 974 volunteers. Chest milk was sampled in 4-5 days after childbirth. The questionnaire filled with women in childbirth contained questions on biometric characteristics of the individual, character of a food, labour activity, bad habits, presence of allergic displays. The estimation of a condition of newborns was executed by the supervising doctor. Revealing of probable effects for health of newborns feeding was doing for 2 years period after a birth according to cards of the medical account on disease and duration of illness, laboratory analyses. The content of aldryne, HCCH and its isomers, DDT and metabolites and PCB defined a liquid-gas chromatography method. It is shown, that established with maximum concentration limit of chemical substances with application of classical toxicological experiments on occasion does not provide full safety for health of the present and future generations and it should be corrected taking into account results of epidemiological researches and biological monitoring; epidemiological researches and data of biological monitoring with a corresponding estimation of indicators of health can serve as a substantiation for rationing of chemical substances in objects of environment.

Keywords: rate setting of chemical matters, permanent organic contaminant, chlorinated pesticides, polychlorinated biphenyls

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 517.17

ЕСТЕРИ БАГАТОАТОМНИХ СПИРТІВ — ПОТЕНЦІЙНІ ПІДСИЛЮВАЧІ КРІЗЬШКІРНОЇ ПРОНИКНОСТІ ФЕНАЗЕПАМУ

¹Бойко Ю.О., ^{1,2}Кравченко І.А., ²Новікова Н.С.

¹Одеський національний університет ім. І.І.Мечникова,
кафедра фармацевтичної хімії

²Фізико-хімічний інститут ім. О.В.Богатського НАН України

Ключові слова: естери, трансдермальний, ліпосоми.

Вступ

Розробка нових підсилювачів трансдермальної проникності та зв'язування механізмів їх дії є актуальною задачею при створенні трансдермальних лікарських форм та дослідження трансдермального способу введення лікарських препаратів.

Найбільш суттєвою перешкодою на шляху проникнення лікарських препаратів крізь шкіру є роговий шар епідермісу [1, 2, 3, 4]. Головним завданням підсилювачів проникності є вплив на фізико-хімічні властивості компонентів рогового шару, який би дозволив сприяти надходженню лікарських речовин до васкуляризованих шарів шкіри. Основу рогового шару складають корнеоцити, які оточені інтерцелюлярним матриксом [5, 6]. Однією з можливостей підвищити проникність рогового шару є підвищення плинності інтерцелюлярного матриксу [7, 8]. Це може бути досягнуто шляхом включення до ліпідних шарів різних хімічних речовин, молекули яких сприяють дестабілізації упорядкованої мембранної структури [9, 10, 11]. Прикладом таких речовин можуть бути спирти [12, 13, 14] та карбонові кислоти [13, 15, 16]. Виходячи з цього, у якості підсилювачів крізьшкірної проникності нами були обрані естери багатоатомних спиртів та насичених карбонових кислот.

У якості фармацевтичного агенту нами було обрано похідне 1,4-бенздіазепіну, зокрема, феназепам. Цей вибір було обумовлено декількома факторами: молекула феназепаму невелика та ліпофільна, здатна достатньо легко долати крізьшкірний бар'єр. Крім того, феназепам відноситься до препаратів, концент-

рація яких повинна підтримуватися на постійному рівні в організмі протягом тривалого часу, саме тому розробка трансдермальних терапевтичних систем на його основі є важливою і актуальною задачею.

Матеріали та методи

Як активну сполуку в досліджах *in vivo* та *in vitro* використовували 7-бром-5(2'-хлор)феніл-1,2-дігідро-3Н-1,4-бензодіазепін-2-он (феназепам), який був синтезований у відділі медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім.О.В.Богатського НАН України, для досліджень *in vitro* було використано феназепам, який був мічений ¹⁴C у другому положенні.

У всіх дослідженнях використовували підсилювачі крізьшкірної проникності – 1,2-пропандіол-1-пеларгонат, 1,2-пропандіолділаурат, гліцерил-1-пеларгонат. Усі естери були синтезовані в відділі молекулярної структури Фізико-хімічного інституту ім.О.В.Богатського НАН України.

Для дослідження проникності шкіри *in vivo* використовувалися білі безпородні миші обох статей, вагою 18-22 г, що утримувалися в стандартних умовах віварію, з вільним доступом до їжі та води.

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) виготовляли за наступною методикою: воду, полівініловий спирт, гліцерин, ПЕО-400 та 1,2-пропіленгліколь (передчасно розчинив у ньому активну речовину) змішували у пропорції 4:2:1:1:2. До отриманої рідкої матриці додавали один з естерів у кількості 10 % від маси матриці та ретельно перемішували.

вали. Отриману ТТС заливали у спеціальну форму та залишали висихати до постійної маси. Концентрація похідного 1,4-бенздіазепіну у готовій системі складала 0,4 мг/см².

Аплікування ТТС проводилось на передчасно вистрижену міжлопаткову ділянку. Час аплікації - 2 год. Розмір аплікованої ТТС – 1 см². Оцінку кількості речовини, яка проникла, здійснювали визначенням мінімальних ефективних доз (МЕД) 1 % розчину коразолу, які викликали клоніко-тонічні судоми (КТС) та тонічну екстензію (ТЕ) при його уведенні до хвостової вени експериментальним тваринам. Переваги цього методу перед іншими способами визначення протисудомної активності у тому, що він є концентраційно залежним та швидкозворотнім, що дозволяє коректно оцінювати ступінь надходження протисудомної речовини до організму експериментальних тварин.

Для дослідження проникності феназепаму *in vitro* використовували роговий шар епідермісу молодих щурів-самців. Відокремлення рогового шару епідермісу проводилось за допомогою витримання шкіри в 1,5 % розчині трипсину (250 Е/мг) протягом 24 годин при температурі 4 С°, з послідовним термостатуванням при 37 С° протягом 3 годин, далі роговий шар механічно відокремлювали від нижче лежачих шарів, промивали та висушували при кімнатній температурі.

Використовували ТТС слідуючого складу: вода, полівініловий спирт, гліцерин, ПЕО-400 та 1,2-пропіленгліколь у співвідношенні 4:2:1:1:2. Кількість феназепаму складала 1,7 мг на 1 г ТТС, кількість вводимого підсилювача проникності – 10 % від маси ТТС.

Отриманий епідерміс закріплювали в комірках Франса, після чого на нього наносили ТТС та витримували протягом 1, 2, 3, 6, 18, 24 годин. Кількість речовини, що проникла визначали методом рідинної сцинтиляційної фотометрії.

Ліпіди рогового шару шкіри отримували з передчасно відпрепарованого ро-

гового шару шкіри, за класичною методикою Блая-Дейра. Роговий шар заливали системою хлороформ-метанол-вода (1:2:0,8). Екстракт розводили одним об'ємом води та хлороформу. З утвореної двофазної системи відділяли хлороформний шар, випаровували на роторному випарювачі, залишок розчиняли в зневодненому чотирьоххлористому вуглецю.

Плинність мембран вимірювали флуорометричним методом на спектрофлуориметрі «Varian Carry Eclipse» по зміненню інтенсивності флуоресценції пірену в лецитинових ліпосомах або ліпосомах з ліпідів рогового шару. Ліпосоми готували слідуючим чином: пірен, підсилювач проникності, лецитин (ліпіди рогового шару) у молярному відношенні 1:10:100 розчиняли у хлороформі, після чого хлороформ відганяли на роторному випарювачі. До сухого залишку додавали воду та інтенсивно збовтували протягом 10 хвилин до утворення емульсії. Отриману емульсію оброблювали ультразвуком протягом 10 хвилин, при частоті 22 кГц. Концентрація ліпосом в досліджуваних розчинах складала 0,8 г/л.

Зняття ІЧ-спектрів зразків епідерміса проводили в 2 етапи. Перший етап включав зняття спектрів необроблених зразків. На другому етапі на зразки епідермісу наносили ТТС, яка містила один з підсилювачів проникності, після чого витримували добу при 37 °С, видаляли ТТС та проводили повторне зняття спектрів. Спектри знімали на ІЧ-спектрометрі «FTIR-8400S» фірми «Shimadzu», діапазон вимірювань від 4000 см⁻¹ до 400 см⁻¹.

Результати та обговорення

Як вже було сказано вище, головним бар'єром при трансдермальном введенні лікарських речовин є роговий шар епідермісу. Вивчення зміни властивостей, щодо проникності рогового шару під впливом підсилювачів, які було введено до складу ТТС, вивчалось за допомогою трансдермальних комірок Франса (рис. 1).

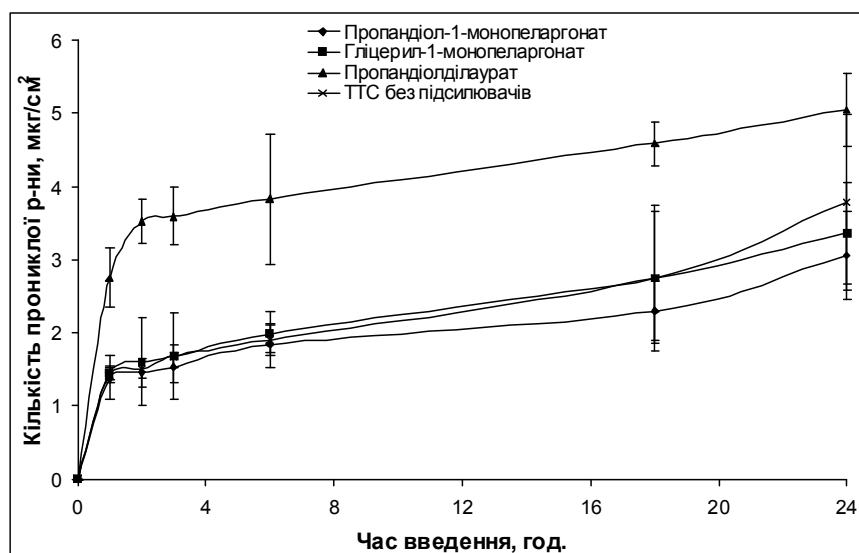


Рис. 1. Вплив естерів багатоатомних спиртів у складі ТТС на проникність ¹⁴C-феназепаму крізь роговий шар епідермісу

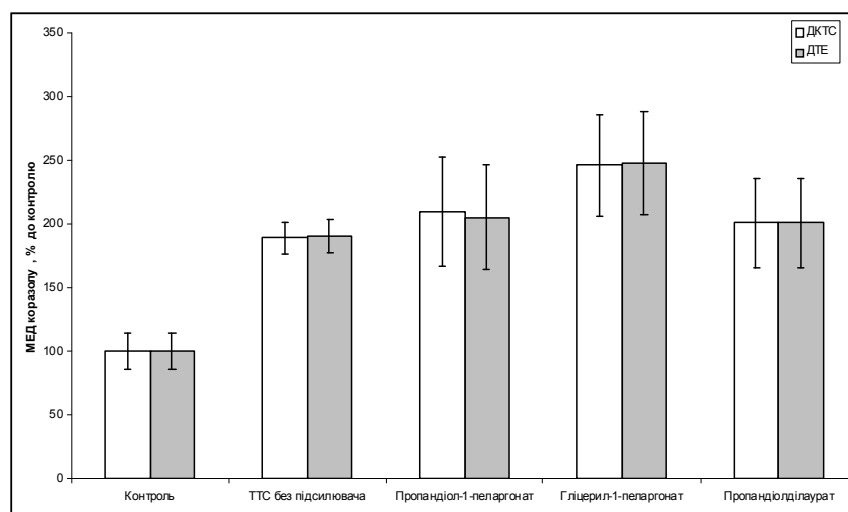


Рис. 2. Вплив естерів багатоатомних спиртів у складі ТТС на крізьшкірну проникність феназепаму *in vivo*

Було показано, що пропандіол-1-монопеларгонат та гліцерил-1-монопеларгонат практично не оказують впливу на проникність феназепаму крізь роговий шар (кількість прониклого феназепаму при використанні цих підсилювачів коливається на рівні контрольних значень – ТТС без підсилювачів). Пропандіолділаурат підвищує проникність в 1,3-2,3 рази, залежно від часу введення. Лаг-час був однаковим для ТТС з усіма підсилювачами і складав 2 години. Різницю між використаними підсилювачами можливо пояснити наявністю двох ацильних залишків в молекулі більш активного пропандіолд-

ілаурата. Літературні данні вказують, що є декілька шляхів впливу спиртово-кислотних естерів на роговий шар [17, 18]. Головний з них – безпосередня взаємодія естерів з ліпідним матриксом. Надходячи до ліпідних шарів, естери викликають зміни фізичних властивостей, що призводить до посилення проникності. Менша гідрофільна головка та наявність двох кислотних залишків, дозволяє лауриново-му дієстеру легше переміщуватись між ліпідними шарами сприяючи порушенню їх упорядкування. Для моноестерів такий ефект менш виражен.

Подальше вивчення естерів в умовах *in vivo* дозволяє оцінити їх ефективність при наявності ферментатив-

них систем. Взаємодія останніх з естерами призводить до гідролітичного розщеплення естерів з вивільненням спиртів та кислот. Дані щодо проникнення феназепаму в умовах *in vivo* представлені на рис. 2.

На відміну від результатів отриманих *in vitro*, у даному випадку найбільший вплив на проникність феназепаму оказував гліцерил-1-пеларгонат (в 2,5 рази більше контрольних значень та 1,25 рази більше значень ДКТС і ДТЕ при використанні ТТС без підсилювача). Естери пропандіолу оказували менший ефект (приблизно у двічі більше контрольних зна-

чень). Якщо в умовах *in vitro* головним фактором була кількість ацильних залишків, то в умовах *in vivo*, при наявності ферментативного гідролізу, більш велике значення має кількість гідроксильних груп в спиртовій молекулі. Можливо припустити, що гліцерин, знаходячись на поверхні ліпідного шару, займає положення більш рухливе та нестабільне, ніж пропандіол. Це призводить до ефекту більшого розупорядкування в ліпідних шарах і більше підсилює кризьшкірну проникність.

Вивчення механізму впливу складних естерів на роговий шар епідермісу та його ліпідні структури є важливим кроком в розумінні дії цих речовин, як підсилувачів кризьшкірної проникності. Одним з методів вивчення механізмів впливу речовин-підсилувачів на роговий шар є метод ІЧ-спектроскопії. Завдяки змінам в смугах поглинання тих чи інших хімічних груп, можливо зробити висновки о їх рухливості, конформаційних перебудовах, міжмолекулярних зв'язках [19,20,21]. Результати досліджень ІЧ-спектрів пропускання оброблених та необроблених зразків рогового шару наведені в табл. 1.

При вивченні ІЧ-спектрів пропускання зразків обробленого та необробленого рогового шару епідермісу, можливо дістатися висновку, що усі досліджені естери впливали на молекулярні структури ліпідних шарів. Для пропандіолу-1-пеларгонату спостерігався зсув у бік більших хвильових чисел смуг 2848 та 2916 cm^{-1} (з 2848 до 2850 cm^{-1} та з 2916 до 2918 cm^{-1}), які є характерними для вуглеводневих груп ліпідів. Подібний зсув, є показником підвищення рухливості цих груп. Крім зсуву максимуму поглинання,

спостерігалось збільшення площин під пиками (в 1,8 рази для смуги 2916 cm^{-1}), що в свою чергу свідчить о збільшенні кількості рухливих груп. Подібні зсуви спостерігались і для гліцерил-1-пеларгонату (з 2848 до 2852 cm^{-1} та з 2915 до 2921 cm^{-1}), але площини під пиками практично не змінювалися. Пропандіолділаурат оказував вплив подібний до гліцерил-1-пеларгонату – не змінював площу під пиками, але максимумами поглинань зсувалися у бік більших хвильових чисел.

Крім зміни вуглеводневих груп інтерес являють водневі зв'язки гідроксильних груп. Як і для максимумів поглинань вуглеводневих, так і для максимумів поглинань водневих зв'язків, спостерігався зсув у бік більших хвильових чисел при використанні естерів у якості підсилувачів. Найбільший зсув спостерігався при використанні гліцерил-1-пеларгоната, з 3278 cm^{-1} до 3290 cm^{-1} . Площини під пиками значно не змінювалися.

Одним з можливих механізмів впливу естерів багатоатомних спиртів на ліпідні шари є підвищення їх плинності, яке досягається завдяки розупорядкуванню правильної укладки молекул ліпідів у шарі. Дослідити цей процес можливо за зміною інтенсивності флюоресценції мембранного зонду, який поміщено до ліпідного бішару [22]. В якості ліпідних бішарів нами були використані ліпосоми, які були отримані з лецитину та ліпосоми, що були отримані з ліпідів рогового шару. Дані щодо змін інтенсивності флюоресценції пірену (мембранний зонд) [23] в лецитинових ліпосомах наведені на рис.3.

Естери пропандіолділаурат та гліцерил-1-монопеларгонат знижували інтенсивність флюоресценції (у 1,5-2 рази), та як наслідок, підвищували плинність. На відміну від них, пропандіол-1-пеларгонат не оказував вираженої дії на інтен-

Таблиця 1

Максимуми поглинань та площини під пиками в ІЧ-спектрах зразків рогового шару, до та після обробки естерами багатоатомних спиртів та карбонових кислот

Тип зв'язку	Пропандіол-1-пеларгонат				Гліцерил-1-пеларгонат				Пропандіолділаурат			
	До		Після		До		Після		До		Після	
	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком	1/ λ_1 cm^{-1}	S під піком
-CH ₂	2848	597	2850	646	2848	646	2852	678	2848	459	2852	446
	2916	120	2918	219	2918	135	2921	154	2916	98	2921	118
	2952	78			2954	87						
O-H	3284	901	3286	901	3278	991	3290	994	3284	740	3286	720

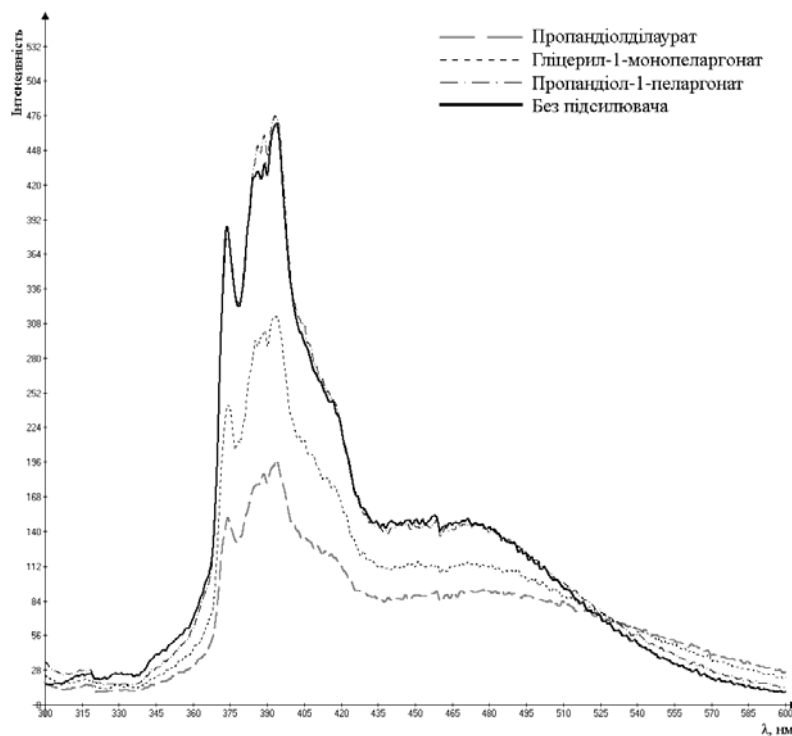


Рис. 3. Залежність інтенсивності флюоресценції пірену від зміни плинності фосфоліпідного бішару ліпосом при додаванні естерів багатоатомних спиртів

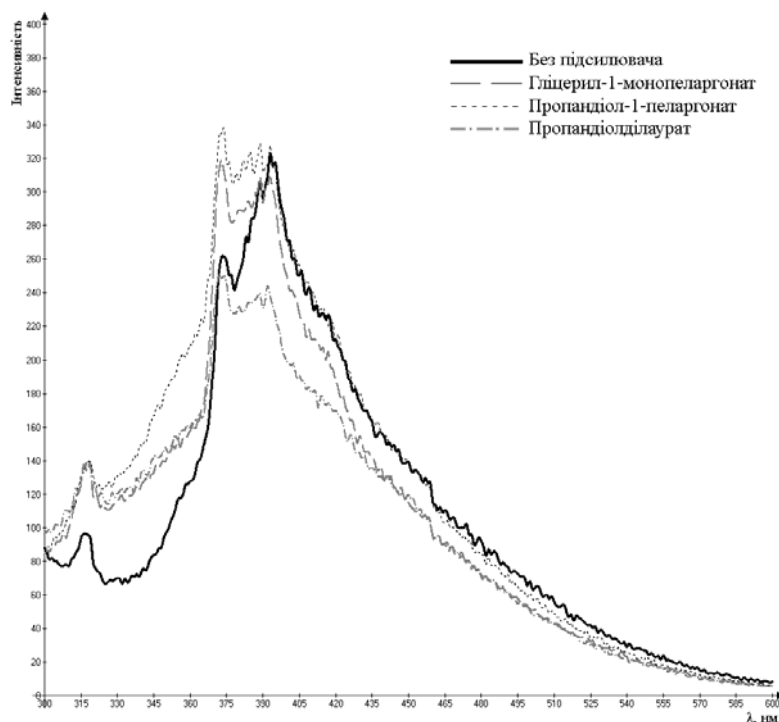


Рис. 4. Залежність інтенсивності флюоресценції пірену від зміни плинності керамідного бішару ліпосом при додаванні естерів багатоатомних спиртів

сивність флюоресценції пірену. З отриманих даних можливо дійти висновку, що основний дестабілізуючий вклад дають

підсилювачів трансдермальної проникності феназепаму. Різницю між показниками *in vitro* та *in vivo*, яку ми спостеріга-

кислотні залишки. Крім того, важливим є наявність або відсутність гідроксильних груп, що формують гідрофільну головку та дозволяють закріпитися естерам у товщі ліпідного бішару. Пропандіолділаурат, що не має подібної головки (усі гідроксильні групи етерифіковані) не має закріпленого положення у бішарі та в більшому ступені ніж інші розглянуті естери підвищує плинність.

Дані щодо впливу естерів багатоатомних спиртів на плинність ліпосом, які отримані з ліпідів рогового шару наведені на рис. 4.

На відміну від ліпосом, які були отримані з фосфоліпідів, при включенні естерів багатоатомних спиртів до ліпосом, які були отримані з ліпідів рогового шару, інтенсивність флюоресценції пірену змінюється не значно, порівняно з контрольними значеннями (крім пропандіолділаурату). У той же час спостерігався зсув максимуму флуоресценції у бік меншої довжини хвилі. Подібний зсув є характерною ознакою зменшення полярності мембранного оточення.

Ці дані хорошо корелюють з даними, які були отримані в дослідях *in vivo*.

Заключення

Дані, що були отримані в дослідях *in vitro* та *in vivo*, показали ефективність використання естерів багатоатомних спиртів у якості

ли, можливо пояснити наявністю ферментативного гідролізу в епідермісі живої тварини. При дослідженні можливих механізмів дії естерів на роговий шар епідермісу, нами було зафіксовано їх вплив на рухливість вуглеводневого скелету ліпідів, а також вплив на водневі зв'язки в роговому шарі. Було показано підвищення плинності ліпідного бішару на прикладі фосфоліпідних ліпосом.

Література

1. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.-M.. The skin: an indisperable barrier // *Exp.Dermatology*, 2008, Vol.17, P.1063-1072
2. Feingold K.. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis // *J. Lipid Res.*, 2007 Vol.48, P.2531-2546
3. Ackermann K., Lombardi Borgia S., Korting H.C., Mewes K.R., Schafer-Korting M.. The phenion full-thickness skin model for percutaneous absorption testing // *Skin Pharm. And Physiol.*, 2010, Vol.23, P.105-112
4. Prausnitz M.R., Langer R.. Transdermal drug delivery // *Nat Biotechnol.*, 2008, Vol.26, №11, P.1261-1268
5. Swartzendruber D.C., Wertz P.W., Kitko D.J., Madison K.C., Downing D.T. Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum (1989) *Journal of Investigative Dermatology*, Vol.92, №2, P. 251-257.
6. Белоусова Т.А., Горячкина М.В. Современные представления о структуре и функции кожного барьера и терапевтические возможности коррекции его нарушений // *Русский Медицинский Журнал*. – 2004. – Том 12, №18. – Стр. 1082-1085
7. Кравченко И.А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов. – Одесса: «Астропринт», 2001. – 168 стр.
8. Кравченко И.А., Андронати А.С., Ларионов В.Б.. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов. – Одесса: «Астропринт», 2002. – 224 стр.
9. Sinha V. R., Kaur Maninder Pal. Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery // *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2000, Vol. 26, No. 11, Pages 1131-1140
10. Subedi R.K., Oh S.Y., Chun M.K., Choi H.K.. Recent advances in transdermal drug delivery // *Arch Pharm Res.* 2010 Mar;33(3):339-51.
11. Massimiliano Nino, Gabriella Calabrt, Pietro Santoianni. Topical delivery of active principles: The field of dermatological research // *Dermatology Online Journal*, 2010, Vol.16, № 1, P.4.
12. Goates C.Y., Knutson K.. Enhanced permeation of polar compounds through human epidermis. I. Permeability and membrane structural changes in the presence of short chain alcohols // *Biochim Biophys Acta.* 1994 Oct 12;1195(1):169-79.
13. Gannu R., Vishnu Y.V., Kishan V., Rao Y.M.. In vitro permeation of carvedilol through porcine skin: effect of vehicles and penetration enhancers / *PDA J Pharm Sci Technol.* 2008 Jul-Aug;62(4):256-63.
14. Kanikkannan N., Singh M.. Skin permeation enhancement effect and skin irritation of saturated fatty alcohols // *Int J Pharm.* 2002 Nov 6;248(1-2):219-28.
15. Nanayakkara G.N., Bartlett N., Forbes B., Marriott C., Whitfield P.J., Brown M.B.. The effect of unsaturated fatty acids in benzyl alcohol on the percutaneous permeation of three model penetrants // *Int. J. Pharm.*, 2005, Vol. 301, № 1-2, P. 129-139.
16. Niazy E.M.. Influence of oleic acids and other permeation promoters on

- transdermal delivery of dihydroergotamine through rabbit skin / / Int. J. Pharm., 1991, Vol. 67, P. 97.
17. Yamamoto K., Takahashi Yu., Akiyama H., Tsuji K., Onishi H., Machida Y. Effect of penetration enhancers on transdermal delivery of propofol // Biol. Pharm. Bull., 2009, Vol. 32, № 4, P. 677-683.
 18. Seki T., Morimoto K.. Enhancing effects of medium chain aliphatic alcohols and esters on the permeation of 6-carboxyfluorescein and indomethacin through rat skin // Drug Deliv., 2003, Vol. 10, № 4, P. 289-293.
 19. Vaddi H.K., Ho Paul Chi-Lui, Chan Yew Weng, Chan Sui Yung. Oxide terpens as human skin penetration enhancers of haloperidol from ethanol and propylene glycol and their modes of action on stratum corneum // Biol. Pharm. Bull. 2003. Vol.26, №2, P.220-228
 20. Brancalion L., Bamberg M.P., Sakamaki T., Kollias N.. Attenuated total reflection-Fourier transform infrared spectroscopy as a possible method to investigate biophysical parameters of stratum corneum *in vivo* // J. Inv. Dermat. 2001. Vol.3. №3. P.380-386
 21. Gooris G.S., Bouwstra J.A.. Infrared Spectroscopic Study of Stratum Corneum Model Membranes Prepared from Human Ceramides, Cholesterol, and Fatty Acids // Biophys. J.. 2007. Vol.92. №8. P.2785-2795
 22. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: изд. «Наука», 1980, 320 с.
 23. Shrivastava S., Paila Y.D., Dutta A., Chattopadhyay A.. Differential effects of cholesterol and its immediate biosynthetic precursors on membrane organization. // Biochemistry. 2008 Vol. 47, №20, P. 5668-5677.

Резюме

ЭФИРЫ МНОГОАТОМНЫХ СПИРТОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ УСИЛИТЕЛИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ ФЕНАЗЕПАМА

Бойко Ю.А., Кравченко И.А., Новикова Н.С.

Было изучено влияние эфиров многоатомных спиртов на трансдермальную проницаемость кожи для феназепама *in vivo*. Изменения в подвижности и конформации липидных молекул рогового слоя было изучено с помощью метода ИК-спектроскопии. Молекулярные механизмы текучести липосом, полученных из фосфолипидов и липидов рогового слоя, были изучены с помощью флуоресцентной спектроскопии. Нашими исследованиями показана эффективность использования сложных эфиров многоатомных спиртов в качестве усилителей чрезкожной проницаемости.

Ключевые слова: эфиры, трансдермальный, липосомы

Summary

ESTERS OF POLYATOMIC ALCOHOLS IS THE POTENTIAL ENHANCERS OF PHENAZEPAM TRANSDERMAL DELIVERY

Boiko Yu.A., Kravchenko I.A., Novikova N.S.

Was studied the effect of polyatomic alcohols esters on the permeation of phenazepam from transdermal delivery system across skin *in vivo*. Changes in the amount and conformation of stratum corneum lipids were determined by Fourier transform infrared spectroscopy. Molecular-level mechanisms of fluidity of large unilamellar phospholipids and lipids of stratum corneum vesicles were investigated by fluorescence spectroscopy. Our findings demonstrate that esters of polyatomic alcohols can be the effective enhancer of transdermal delivery.

Key words: esters, transdermal, liposomes.

*Впервые поступила в редакцию 30.05.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 658.567:595.3

СПОСОБ ОЦЕНКИ ИНТЕГРАЛЬНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ОТХОДОВ, ОСНОВАННЫЙ НА ПРИМЕНЕНИИ ВОДНЫХ РАКООБРАЗНЫХ

Дроздова Е. В.

ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены» Минск,
Республика Беларусь

Ключевые слова: интегральная токсичность, производственные отходы, способ оценки интегральной токсичности, *Cypridopsis vidua*, *Daphnia magna*.

Введение

Согласно Инструкции о порядке установления степени опасности отходов производства и класса опасности опасных отходов производства, утвержденной постановлением Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды Республики Беларусь, Министерством здравоохранения Республики Беларусь и Министерства по чрезвычайным ситуациям Республики Беларусь от 17.01.2008 г. №3/13/2 с целью выполнения Закона Республики Беларусь от 20 июля 2007 года «Об обращении с отходами» установление степени опасности отходов производства и класса опасности опасных отходов производства обязательно должно включать оценку токсичности для окружающей среды. Выше изложенное свидетельствует об актуальности создания нормативной и методической базы для биотестирования в стране и обуславливает необходимость освоения токсикологическими лабораториями республики методов, позволяющих оценить токсичные свойства отходов на альтернативных тест-моделях.

Целью данного эксперимента было: апробировать и доказать применимость способа оценки токсичности производственных отходов, модифицированного на основе методики оценки острой токсичности химических веществ, их смесей, природных и сточных вод, основанной на применении новой альтернативной тест-модели – водных ракообразных *Cypridopsis vidua*, *Ostracoda* (разработана в ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены») для установления класса опасности отходов производства. А также по-

казать преимущества по сравнению со стандартной тест-моделью *D. magna* и используемыми в соответствии с действующими техническими нормативно-правовыми актами.

Объекты и методы исследований

Суть предложенной методики заключается в 96-часовом экспонировании моллюды водных ракообразных *C. vidua* размером 0,3 мм из 2-недельной тест-культуры водной вытяжкой из производственных отходов в последовательно возрастающих разведениях. Токсичность водной вытяжки оценивают по ее способности влиять на подвижность тест-объектов; признаком иммобилизации ракообразных считается отсутствие способности к движению в течение 15 секунд после легкого встряхивания тестируемого субстрата.

По окончании экспозиции рассчитывают индекс иммобилизации тест-объектов для каждого разведения (I_n - количество иммобилизованных животных в опыте по отношению к контролю в процентах) и, исходя из значений I_n , определяют наименьшую кратность разведения водной вытяжки, не оказывающую токсического воздействия на тест-культуру *Cypridopsis vidua* (*LID* - *lowest ineffective dilution* - экспериментально полученное значение разведения водной вытяжки, вызывающей изменение тест-реакции у не более 10% особой тестируемой популяции по сравнению с контролем в течение 96-часовой экспозиции). На основании *LID* судят о токсичности промышленных отходов и устанавливают их класс опасности в соответствии со следующими диапазонами:

при $LID > 1:10\ 000$ - чрезвычайно опасные (I класс опасности);

$LID = 1:10\ 000$ - высокоопасные (II класс опасности);

$LID = 1:1\ 000$ - умеренно опасные (III класс опасности);

$LID > 100$ - мало опасные (IV класс опасности);

при отсутствии токсического воздействия на тест-культуру *C. vidua* водной вытяжки без разведения - нетоксичные (V класс опасности).

Эксперименты проводились с учетом стандартных требований к оценке токсичности методом биотестирования.

Исходным материалом для проведения исследований являлись лабораторные культуры ракообразных *Cypridopsis vidua* ЦГ-2 и *Daphnia magna* Straus ЦГ-1.

Значения LID рассчитывали через 48 и 96 часов экспозиции для обеих моделей.

Тестируемые отходы

отход №1 – отход земли формовочной горелой;

отход №2 – отходы пропитанного корда на основе полиэфирных нитей (ПЭТФ – 9,7%; фенолформальдегидная смола + латекс-4,7%, ПА – 6,6-94%).

отход №3 – отходы пропитанного корда на основе амидных нитей (фенолформальдегидная смола + латекс-4,7%, ПА – 6,6-94%).

отход №4 – осадок очистных сооружений гальванического производства, образующийся на участке гальваники и участке печатных плат.

Приготовление водных вытяжек из отходов осуществлялось следующим образом: навеска 50,0 г исследуемого образца доводилась до 100 мл водой, используемой для культивирования

тест-объектов, и проводилась экстракция токсичных соединений путем встряхивания в течение 2 часов с последующим отстаиванием в течение 18 ч при комнатной температуре. Полученная суспензия фильтровалась или центрифугировалась. Из полученной вытяжки готовили разведения:

образец № 1: - *D. magna*: 1:10; 1:20; 1:100; 1:200; 1:500; 1:1000;

- *C. vidua*: 1:10; 1:20; 1:100; 1:200; 1:500; 1:1000; 1:2000; 1:5000; 1:10000.

образец № 2: 1:2; 1:5; 1:10; 1:20; 1:100; 1:200; 1:500 (обе тест-модели).

образец № 3: 1:5; 1:10; 1:20; 1:50; 1:100; 1:200; 1:500; 1:1000; 1:2000; 1:5000; 1:10000 (обе тест-модели).

образец № 4: 1; 1:2; 1:5; 1:10; 1:20; 1:100; 1:200; 1:500; 1:1000; 1:2000; 1:5000; 1:10000 (обе тест-модели).

Результаты эксперимента и их обсуждение

Результаты токсикологической оценки отходов позволяют отнести все отходы к III классу опасности «умеренно опасные» на основании экспериментов с *C. vidua* и IV классу опасности «малоопасные» на основании экспериментов с *D. magna*. (таблица 1). Поскольку согласно общепринятым принципам комплексной оценки решение принимается на основании данных наиболее чувствительного биотеста, исследованные отходы были отнесены к III классу опасности «умеренно опасные».

Таблица 1

Результаты оценки токсичности отходов

Отход	Тест-объект	LID		Класс опасности	
		Длительность экспозиции			
		48 ч	96 ч	48 ч	96 ч
Образец № 1	<i>C. vidua</i>	1:200	1:500	III	III
	<i>D. magna</i>	1:10	1:20	IV	IV
Образец № 2	<i>C. vidua</i>	1:200	1:200	III	III
	<i>D. magna</i>	1:10	1:10	IV	IV
Образец № 3	<i>C. vidua</i>	1:500	1:500	III	III
	<i>D. magna</i>	1:100	-	IV	-
Образец № 4	<i>C. vidua</i>	1:500	1:500	III	III
	<i>D. magna</i>	1:20	1:100	IV	IV

Примечание: Полужирным шрифтом выделены данные, соответствующие наиболее чувствительной тест-модели.

Полученные в эксперименте с *C. vidua* результаты коррелируют с данными острого и подострого опытов на инфузориях *Tetrahymena pyriformis* (III класс токсичности отходов).

C. vidua показала себя как более чувствительная тест-модель по сравнению с *D. magna* вне зависимости от длительности экспозиции (48 либо 96 часов), что проявляется большими значениями *LID*.

Следует также отметить, что на протестированных разведениях эффективность биотеста с *C. vidua* не изменяется при увеличении времени экспозиции, что позволяет обоснованно рекомендовать сократить длительность эксперимента до 48 часа и классификацию отходов производства проводить на основании значения *LID*_{48ч-*C.vidua**}

Результаты экспериментов свидетельствуют также о том, что при использовании известной шкалы оценки токсичности отходов на гидробионтах класс токсичности отходов производства, установленный на *C. vidua*, соответствует классу токсичности, определенному по принципу комплексной интегральной оценки на основании методов, использование которых регламентируется действующими техническими нормативно-правовыми актами. Это свидетельствует о возможности применения при установлении токсичности отходов производства на разработанной тест-модели известной шкалы оценки.

Заключение

Предложенная модель повышает объективность оценки интегральной токсичности отходов производства и обладает преимуществами по сравнению с используемыми и регламентируемыми техническими нормативно-правовыми актами в настоящее время. Включение предложенного способа оценки токсичности, основанного на использовании свойственного экосистемам Республики Беларусь вида водных ракообразных, в схему оценки опасности отходов производства позволит получить репрезентативные данные о токсичности отходов для окружающей среды и всесторонне классифицировать отходы.

Резюме

СПОСІБ ОЦІНКИ ІНТЕГРАЛЬНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВИРОБНИЧИХ ВІДХОДІВ, ЗАСНОВАНИЙ НА ЗАСТОСУВАННІ ВОДНИХ РАКОПОДІБНИХ

Дроздова Е.В.

У статті представлені результати експериментів, проведених з метою апробації способу оцінки токсичності виробничих відходів на основі водних ракоподібних *Cypridopsis vidua* (Ostracoda), розробленого в ДУ «Республіканський науково-практичний центр гігієни» для встановлення класу небезпеки відходів виробництва. Включення способу в схему оцінки небезпеки відходів дозволить отримати репрезентативні дані про токсичність відходів для навколишнього середовища і всесторонньо класифікувати відходи.

Ключові слова: інтегральна токсичність, виробничі відходи, спосіб оцінки інтегральної токсичності *Cypridopsis vidua*, *Daphnia magna*

Summary

METHOD FOR INTEGRATED TOXICITY DETERMINATION OF INDUSTRIAL WASTES BASED ON USING OF AQUATIC CRUSTACEANS

Drozdova E.V.

Proposed method of toxicity of industrial wastes determination is based on using of *Cypridopsis vidua* (Ostracoda, Crustacean) as alternative test-model for toxicity assessment. Implementation of this method in scheme of industrial wastes hazard identification allows obtaining representative data about environmental hazard of wastes and to classify wastes.

Keywords: integrated toxicity, industrial wastes, approach for integrated toxicity assessment, *Cypridopsis vidua*, *Daphnia magna*.

Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК: 616-053.2

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСИКОЗА И АУТОИММУННЫХ РЕАКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ СЕПСИСА И ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА. ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ВОПРОСА О ВОЗМОЖНЫХ ПУТЯХ ИХ КОРРЕКЦИИ

Шейман Б.С., Васильева Е.Г.

*Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины;
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ
Украины, г. Киев*

Ключевые слова: аутоиммунные реакции, токсикометрические параметры эндотоксикоза, аутоиммунная и цитолитическая активность.

Введение

Острая почечная недостаточность (ОПН) у детей до настоящего времени продолжает оставаться актуальной проблемой интенсивной медицины и является предметом повышенного внимания клиницистов. В Украине ежегодно регистрируется 30–50 случаев ОПН у детей. [6].

Известно, что структура причин возникновения ОПН, во многом, зависит от возраста ребенка. Так у детей в возрасте от 1 мес до 3-х лет лидирующие позиции среди причин ОПН занимает гемолитико-уремический синдром (ГУС). У детей в возрасте от 3-7 лет ОПН, чаще всего, возникает на фоне лекарственного интерстициального нефрита и болезни Мошковица. Ведущими причинами ОПН у детей в возрасте от 7 до 17 лет являются системные васкулиты, подостро-злокачественное течение острого гломерулонефрита и шок различной этиологии. При этом среди причин общей заболеваемости ОПН более 50 % случаев приходится на ГУС. [5].

Известно, что течение большинства заболеваний и патологических состояний сопровождается накоплением в кровяном русле токсических субстанций с пос-

ледующим развитием эндотоксикоза, который негативно влияет на течение и ухудшает прогноз заболевания [3].

В медицинской литературе имеется большое количество сообщений о негативных проявлениях эндотоксикоза и аутоиммунных реакциях, которые возникают у больных в процессе развития заболевания [2, 4]. При этом, до настоящего времени остается неясным вопрос о наличии причинно-следственной связи между этими реакциями и эндотоксемией в целом, и у больных с ОПН в частности.

Вполне понятно, что решение этого вопроса является крайне важным в аспекте разработки подходов к терапии аутоиммунных реакций и должно может привести к повышению эффективности лечения заболевания в целом.

Цель работы

Изучить особенности проявлений эндотоксикоза, взаимосвязь между аутоиммунными реакциями и эндотоксемией у больных с ОПН для разработки подходов к детоксикационной и иммунооптимизирующей терапии.

Материалы и методы

Под наблюдением находились пациенты в возрасте от 3 мес. до 16 лет, у

печение Statistica for Windows 6.0 (Statsoft Inc., США). Все данные, распределение которых приближалось к нормальному, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); другие данные - как M и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Также проводили корреляционный анализ с определением парного коэффициента Пирсона, его достоверности и коэффициентов линейного уравнения регрессии.

Результаты исследований

Исследование аутоиммунных реакций

Результаты исследования показателей аутоиммунной активности (АА) цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС представлены на рис. 1.

Установлено, что у больных сепсисом все этапы острого периода заболе-

этом, наиболее высокие уровни АА цельной плазмы отмечались у этой группы больных на начальном этапе ОПН ($57,44 \pm 2,78$ %).

У больных с ГУС все этапы острого периода заболевания также сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При этом, наиболее высокие уровни АА цельной плазмы отмечались на этапе разгара ОПН ($62,62 \pm 5,5$ %).

Результаты исследования АА токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных стадиях ОПН представлены в табл. 1.

Установлено, что практически на всех этапах олигоанурической стадии ОПН у больных 1-ой группы (сепсис) наибольшей АА обладала фракция свободноциркулирующих эндотоксинов ($60,78 \pm 2,28$ %).

У больных 2-й группы (ГУС) наибольшие уровни АА были обнаружены также у фракции свободноциркулирующих эндотоксинов ($59,22 \pm 3,89$ %); а на этапе разгара олигоанурической стадии ОПН - у свободноциркулирующей и глобулиновой токсиннесущих фракций ($54,00 \pm 5,52$ % и $54,54 \pm 4,89$ % соответственно).

Результаты исследования уровня АА эндотоксинов с различными токсиметрическими характеристиками у больных обеих групп

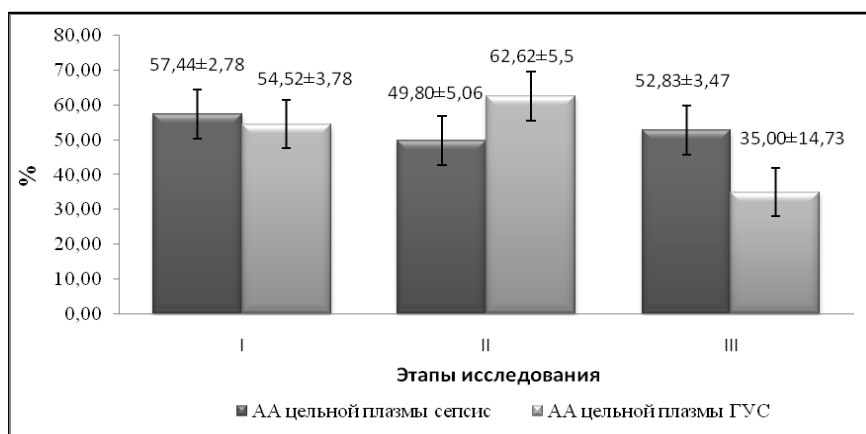


Рис. 1. Уровни АА цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС.

Примечание:

- 1) I-начальный этап олиго-анурической стадии ОПН;
- 2) II – этап разгара олиго-анурической стадии ОПН;
- 3) III – этап исхода ОПН.

вания сопровождался высоким уровнем АА цельной плазмы крови (>40 %). При

Таблица 1

Уровни аутоиммунной активности токсиннесущих фракций крови у больных с сепсисом и ГУС на различных этапах исследования ($M \pm m$, %).

Токсиннесущие фракции плазмы крови	Нозологическая форма / Этапы исследования					
	Сепсис			ГУС		
	Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
Альбуминовая	44,81 ± 2,96	44,7 ± 4,76	40,5 ± 5,47	43,87 ± 3,63	41,31 ± 6,61	39,67 ± 9,43
Глобулиновая	56,81 ± 3,04	54,50 ± 3,1	48,92 ± 5,04	55,22 ± 4,57	54,54 ± 4,89	34,67 ± 9,44
Свободно-циркулирующая	60,78 ± 2,28	56,10 ± 3,98	56,00 ± 6,23	59,22 ± 3,83	54,00 ± 5,52	59,67 ± 7,15

Таблица 2

Уровни АА эндотоксинов с различными токсиметрическими характеристиками у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		Сепсис			ГУС		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	48,52 ± 3,44	43,50 ± 3,32	43,08 ± 4,70	50,26 ± 3,27	47,46 ± 3,72	42,67 ± 11,22
<10 нм		35,70 ± 2,99	34,40 ± 3,31	29,83 ± 3,44	34,74 ± 2,67	36,69 ± 5,60	28,00 ± 5,72
>200 нм		14,37 ± 4,65	28,20 ± 9,08	21,33 ± 8,25	24,65 ± 5,98	28,23 ± 9,09	06,67 ± 5,44
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	38,63 ± 2,79	37,60 ± 4,35	33,67 ± 4,45	41,13 ± 2,65	46,54 ± 2,92	29,67 ± 6,33
<10 нм		27,33 ± 2,70	23,40 ± 2,05	26,50 ± 3,74	29,35 ± 2,78	27,00 ± 3,01	23,67 ± 5,44
>200 нм		52,89 ± 4,35	44,10 ± 7,59	41,33 ± 7,47	48,13 ± 6,51	42,77 ± 8,65	30,67 ± 12,66
10-200 нм	Свободно-циркулирующие токсины	48,52 ± 3,44	56,10 ± 3,98	62,08 ± 2,86	59,22 ± 3,83	54,00 ± 5,52	59,67 ± 7,15
<10 нм		41,74 ± 2,53	35,40 ± 3,71	30,17 ± 2,45	38,35 ± 3,70	43,38 ± 4,65	37,00 ± 8,81
>200 нм		75,00 ± 4,54	62,50 ± 5,30	60,42 ± 6,22	54,35 ± 7,63	61,54 ± 7,00	41,67 ± 6,80

представлены в табл. 2.

Установлено, что на этапе начала и разгара ОПН АА свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем АА) у больных 1-й группы была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц >200 нм (75,00 ± 4,54 %, 62,50 ± 5,30 %, соответственно этапам); на этапе исхода - свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм (62,08 ± 2,86 % и 60,42 ± 6,22 % соответственно размерам эндотоксинов).

У детей 2-й группы, на этапе начала и исхода ОПН АА свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем АА) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (59,22 ± 3,83 % и 59,67 ± 7,15 %, соответственно этапам); на этапе разгара – глобу-

лин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (46,54 ± 2,92 %).

Исследование цитолитической активности (токсичности).

Результаты исследования показателей цитолитической активности лейкоцитов (ЦАЛ) или токсичности цельной плазмы крови у больных с сепсисом и ГУС, на различных этапах ОПН, представлены на рис. 2.

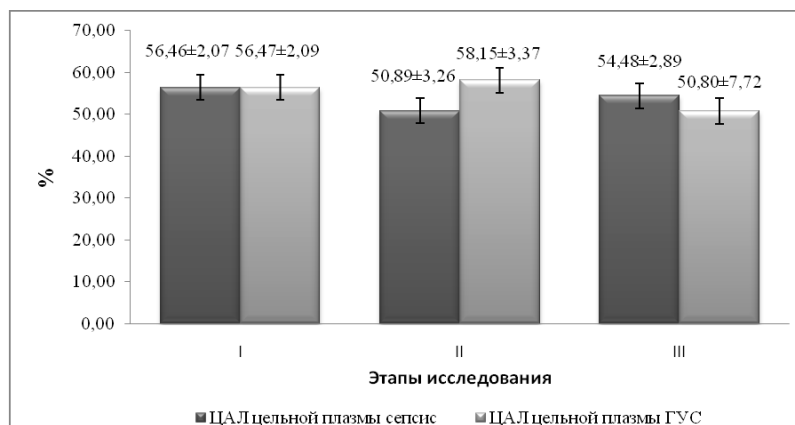


Рис. 2. Уровни ЦАЛ цельной плазмы крови на различных этапах ОПН у больных с сепсисом и ГУС.

Примечание:

- 1) I-начальный этап олиго-анурической стадии ОПН;
- 2) II – этап разгара олиго-анурической стадии ОПН;
- 3) III – этап исхода ОПН.

Таблица 3 дотоксинов с различными характеристиками у больных обеих групп представлены в табл. 4.

Уровни цитолитической активности токсиннесущих фракций крови у больных с сепсисом и ГУС, на различных этапах исследования (M ± m, %).

Токсиннесущие фракции плазмы крови	Нозологическая форма / Этапы исследования					
	Сепсис			ГУС		
	Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
Альбуминовая	60,38 ± 1,86	52,79 ± 3,74	54,54 ± 3,69	59,27 ± 2,17	58,45 ± 2,62	44,77 ± 4,88
Глобулиновая	53,06 ± 1,77	52,26 ± 3,65	47,55 ± 3,4	54,92 ± 2,4	50,55 ± 3,63	44,6 ± 0,78
Свободно-циркулирующая	61,46 ± 1,9	54,47 ± 4,21	57,57 ± 4,38	62,15 ± 2,55	57,29 ± 4,06	53,83 ± 6,21

Установлено, что цельная плазма крови у больных обеих групп на всех этапах ОПН, демонстрировала высокие уровни ЦАЛ (>40%). При этом, достоверных отличий между уровнем ЦАЛ цельной плазмы у больных 1-ой и 2-ой группы мы не выявили.

Результаты исследования ЦАЛ токсиннесущих фракций плазмы крови у больных на различных этапах ОПН представлены в табл. 3.

Установлено, что на всех этапах ОПН у больных 1-й группы наибольшим уровнем ЦАЛ обладали свободноциркулирующие эндотоксины (61,46 ± 1,9%). У больных 2-й группы на этапах начала и исхода ОПН наибольшим уровнем ЦАЛ обладали свободноциркулирующие эндотоксины (62,15 ± 2,55% и 53,83 ± 6,21%, соответственно); на этапе разгара ОПН - альбуминовая токсиннесущая фракция (58,45 ± 2,62%).

Результаты исследования ЦАЛ эн-

дотоксинов (фракция с наибольшим уровнем ЦАЛ) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (61,46 ± 1,90% и 54,47 ± 4,21% соответственно этапам заболевания).

У больных 2-й группы на этапе начала и исхода ОПН ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов (фракция с наибольшим уровнем ЦАЛ) была обусловлена преимущественным накоплением эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (62,15 ± 2,55% и 53,83 ± 6,21% соответственно этапам заболевания); на этапе разгара - преимущественным накоплением альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (52,98 ± 3,73%).

Определение основного звена токсичности и аутоиммунной активности у больных с ОПН, развившейся на фоне сепсиса и ГУС

Результаты исследований представлены в табл. 5, 6.

Таблица 4

Уровни ЦАЛ эндотоксинов с различными характеристиками у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС

Размер частиц (молекул) токсинов	Токсиннесущие фракции плазмы крови	Аутоиммунная активность эндотоксинов / Этапы исследования, %					
		Сепсис			ГУС		
		Начало	Разгар	Исход	Начало	Разгар	Исход
10-200 нм	Альбумин-ассоциированные токсины	49,30 ± 2,35	45,73 ± 2,1	45,39 ± 3,37	54,78 ± 2,52	52,98 ± 3,73	47,00 ± 4,16
<10 нм		41,01 ± 1,62	42,90 ± 3,75	27,18 ± 3,25	39,55 ± 2,46	39,63 ± 2,68	36,63 ± 1,48
>200 нм		51,15 ± 4,47	40,91 ± 8,84	47,58 ± 6,96	40,93 ± 6,40	41,40 ± 7,89	18,47 ± 15,08
10-200 нм	Глобулин-ассоциированные токсины	45,50 ± 2,53	33,85 ± 3,46	34,74 ± 2,63	44,43 ± 2,35	40,13 ± 2,97	32,33 ± 4,20
<10 нм		35,45 ± 2,15	34,68 ± 3,94	24,55 ± 3,45	34,34 ± 2,39	30,35 ± 3,44	17,87 ± 2,03
>200 нм		38,19 ± 4,99	43,26 ± 7,64	43,78 ± 5,10	43,41 ± 5,68	44,99 ± 6,04	44,60 ± 0,78
10-200 нм	Свободноциркулирующие токсины	61,46 ± 1,90	54,47 ± 4,21	57,57 ± 4,38	62,15 ± 2,55	57,37 ± 4,00	53,83 ± 6,21
<10 нм		46,54 ± 2,47	34,68 ± 2,54	33,35 ± 2,80	42,63 ± 3,02	39,98 ± 3,08	32,40 ± 5,56
>200 нм		0,46 ± 0,02	0,50 ± 0,05	0,43 ± 0,03	0,48 ± 0,02	0,46 ± 0,02	0,38 ± 0,04

Таблица 5

Характеристики основной биологической мишени (с наибольшим уровнем АА) у больных с ОПН на различных этапах исследования.

Нозологическая форма	Этап ОПН	Характеристики мишени	
		Токсиннесущая фракция	Размеры молекул/частиц эндотоксинов (нм)
Сепсис	Начальный	Свободноциркулирующая	>200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200
Сепсис	Разгар	Свободноциркулирующая	>200
ГУС		Глобулиновая	10-200
Сепсис	Исход	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	>200

Таблица 6

Характеристики основной биологической мишени (с наибольшим уровнем ЦАЛ) у больных с ОПН на различных этапах исследования.

Нозологическая форма	Этап ОПН	Характеристики мишени	
		Токсиннесущая фракция	Размеры молекул/частиц эндотоксинов (нм)
Сепсис	Начальный	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200
Сепсис	Разгар	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Альбуминовая	10-200
Сепсис	Исход	Свободноциркулирующая	10-200
ГУС		Свободноциркулирующая	10-200

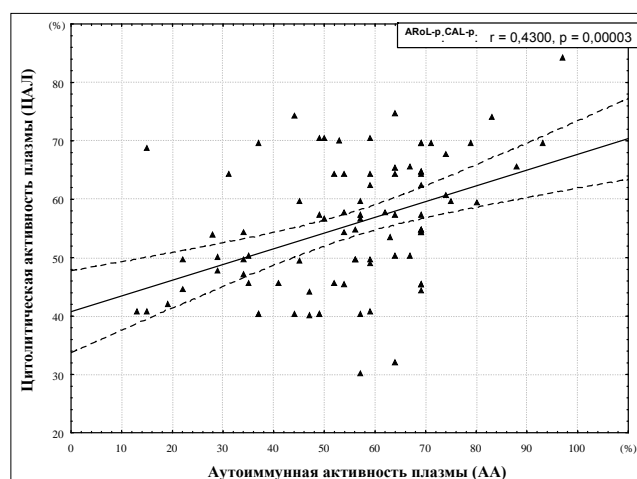


Рис. 3. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ плазмы крови у больных с ОПН.

Таким образом, полученные результаты позволяют указать на закономерности и особенности проявлений АА у больных с ОПН, и особенности ее проявлений в зависимости от нозологической формы заболевания. Закономерным является высокие уровни АА (тяжелая степень) с преимущественным накоплением в кровяном русле свободноциркулирующих эндотоксинов у больных с ОПН. При этом, особенностью проявления АА у пациентов с сепсисом на этапе начала и разгара ОПН является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм; на этапе исхода ОПН – 10-200 нм и >200 нм; у больных с ГУС – глобулин-ассоциированных эндо-

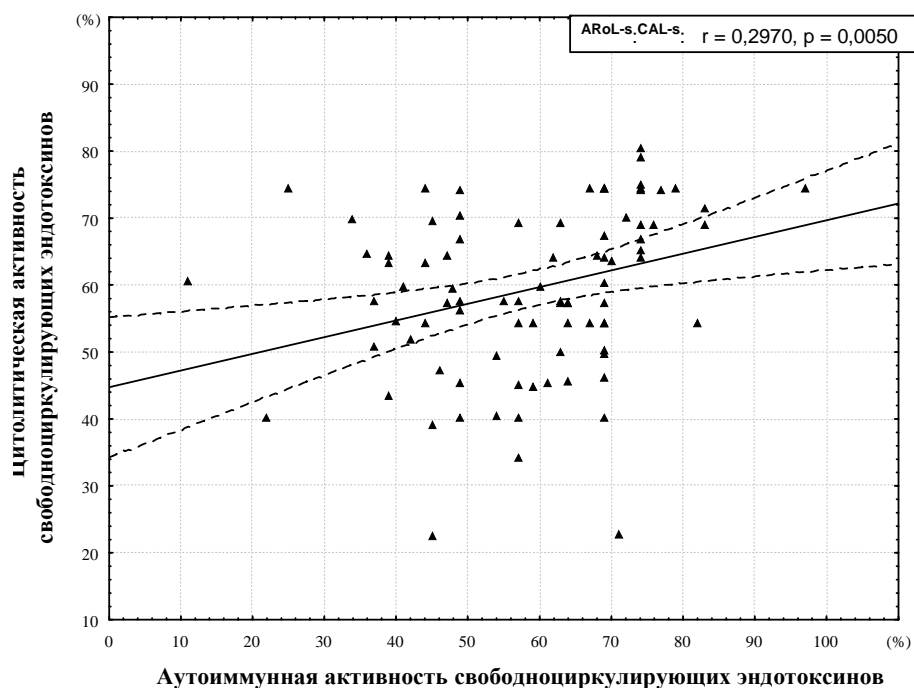


Рис. 4. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов у больных с ОПН.

токсинам, с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

Закономерностью проявлений ЦАЛ (токсичности) у больных с ОПН является высокие уровни токсичности с преимущественным накоплением в кровяном русле свободноциркулирующих эндотоксинов. При этом, особенностью проявления АА у пациентов с сепсисом на всех этапах ОПН является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм; у больных с ГУС – альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

Исследование корреляционных связей

Для исследования причин возникновения АА нами были проведен анализ корреляционной зависимости между токсиметрическими параметрами АА и ЦАЛ (рис. 3-6).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови у детей с ОПН ($r = +0,43$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА

и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов у детей с ОПН ($r = +0,30$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ глобулиновой токсинесущей фракции у детей с ОПН ($r = +0,43$).

Установлена достоверная корреляционная зависимость между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у детей с

ОПН ($r = +0,29$).

Выводы

Полученные результаты исследования позволяют сделать предварительные выводы:

1. Течение олиго-анурического периода ПН сопровождается развитием аутоиммунных реакций и эндотоксемии тяжелой степени.
2. Установлен ряд закономерностей и отличий в формировании АА у больных с сепсисом и ГУС. Так, высокие уровни АА, у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС обусловлены преимущественным накоплением свободноциркулирующих токсинов.

Особенностями формирования АА у пациентов с сепсисом и ГУС являются отличия в размерах частиц эндотоксинов. Так, у больных 1-ой группы определено преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе начала и разгара ОПН; и свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм и >200 нм, на этапе исхода

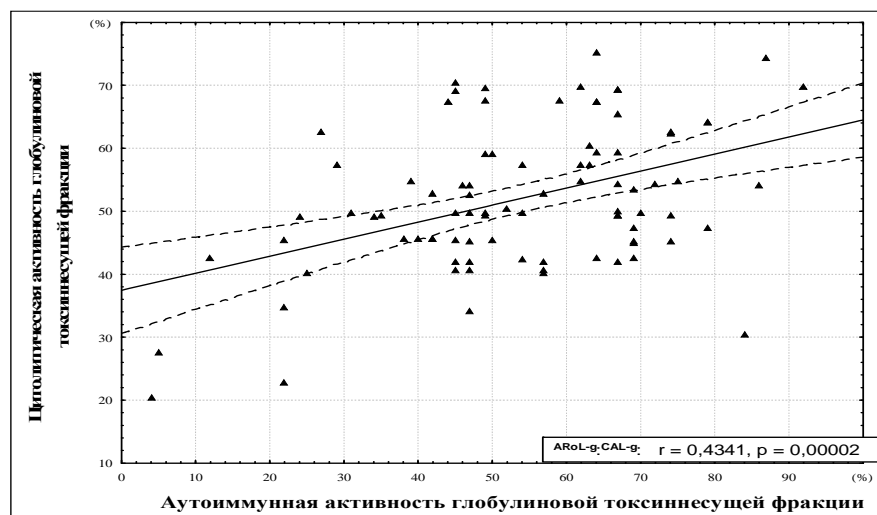


Рис. 5. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ глобулиновой токсиннесущей фракции у больных с ОПН.

ОПН. У больных с ГУС – глобулин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.

- Установлен ряд закономерностей и отличий в формировании ЦАЛ у больных с сепсисом и ГУС. Так, высокие уровни ЦАЛ, у больных с ОПН на фоне сепсиса и ГУС обусловлены преимущественным накоплением свободно-циркулирующих токсинов. Особенности проявления ЦАЛ у пациентов с сепсисом является преимущественное накопление свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм (на всех этапах ОПН); у больных с ГУС – альбумин-ассоциированных эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм на этапе разгара ОПН.
- Обнаружены достоверные прямые (позитивные) корреляционные зависимости между уровнями АА и ЦАЛ цельной плазмы крови, отдельных токсиннесущих фракций плазмы крови и эндотоксинами, с различными характеристиками.

Полученные результаты позволяют предположить, что аутоиммунные реакции, которые наблюдаются у детей с сепсисом и ГУС, с наибольшей вероятнос-

тью, являются токсин-индуцированными и обусловлены накоплением в кровяном русле эндотоксинов. Можно полагать, что использование различных методов детоксикации, направленных на ускоренную элиминацию эндотоксинов из кровяного русла, должно позитивно влиять на проявления аутоиммунных реак-

ций и, тем самым, оказывать иммунооптимизирующее действие.

Результаты исследования характеристик повреждающих потенциалов (ЦАЛ и АА), эндотоксинов и токсиннесущих фракций плазмы крови позволят предположить, что использование элиминационных лечебных технологий (плазмафереза) позволят усилить детоксикационную терапию. Работа в данном направлении продолжается.

Литература

- Андрейчин М.А. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму / Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. Методичні рекомендації. МОЗ України. Київ, 1998.-С.1-31.
- Вознюк В.В. Оцінка ендотоксикозу при різних патологічних станах.// Журнал практичного лікаря.-2006.-№4.-С.27-33.
- Гаджиев Д.Б Эффективность плазмафереза для коррекции эндогенной интоксикации у больных с большой формой В-талассемии // Эфферентная терапия.-2006.-Т.12, № 1.- С. 33-36.
- Дранник Г.Н., Клиническая иммунология и аллергология. 2003, 604 с.
- Наумова В.И., Папаян А.В. Почечная недостаточность у детей. Л: Медици-

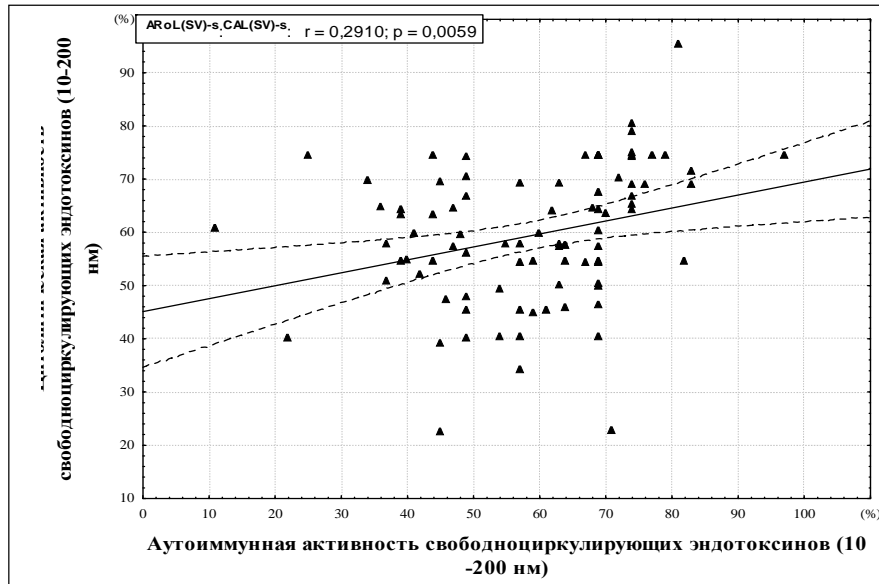


Рис. 6. Корреляционные зависимости ($p < 0,05$) между уровнями АА и ЦАЛ свободноциркулирующих эндотоксинов с размером частиц 10-200 нм у больных с ОПН.

му руслі. Досліджені аутоімунні реакції у хворих; проведений аналіз кореляційної залежності між рівнями аутоімунної і цитолітичної активності цілісної плазми і її компонентів.

Ключові слова: аутоімунні реакції, токсикометричні параметри ендотоксикозу, аутоімунна і цитолітична активність.

- на, 1991, 288 с.
6. Шейман Б.С., Багдасарова И.В., Ефименко Е.В., Волошина Н.А. Некоторые аспекты организации специализированной помощи детям с почечной недостаточностью в Украине // Совр. педиатрия. — 2004. — № 1. — С. 32-36.

Резюме

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЕНДОТОКСИКОЗА І АУТОІММУННИХ РЕАКЦІЙ У ХВОРИХ З ГОСТРОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ФОНІ СЕПСИСУ І ГЕМОЛІТИКО-УРЕМИЧНОГО СИНДРОМУ. ПІДХОДИ ДО РІШЕННЯ ПИТАННЯ ПРО МОЖЛИВІ ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

Шейман Б.С., Васильева О.Г.

У роботі представлені особливості формування аутоімунних реакцій у пацієнтів з гострою нирковою недостатністю на тлі гемолітико-уремичного синдрому і сепсису. Продемонстровані результати токсикометричних досліджень ендотоксемії: потенціали цитолітичної активності (токсичності) ендотоксинів, розміри частинок, розподіл їх в кров'яно-

Summary

FEATURES OF FORMING ENDOTOXICOSIS AND AUTORESPONSE AT PATIENTS WITH SHARP KIDNEY INSUFFICIENCY ON BACKGROUND OF SEPSIS AND HEMOLYTIC-UREMIC SYNDROME. GOING NEAR DECISION OF QUESTION ABOUT POSSIBLE METHOD OF THEIR CORRECTION

Sheyman B.S., Vasylieva E.G.

The features of forming of autoimmune reactions are in-process presented for patients with a hemolytic-uremic syndrome and sepsis, acute kidney insufficiency. The results of toxicometrics researches of endotoxemia are shown: potentials of cytolytic activity of endotoxines, sizes of particles and molecules, distributing them in a bloody. The analysis of cross-correlation dependence is conducted between the levels of autoimmune and cytolytic activity of whole plasma and its components.

Keywords: autoimmune reactions, toxicometry parameters of endotoxemia, autoimmune and cytolytic activity.

Впервые поступила в редакцию 22.07.2009 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 612.3

ДИСБИОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Постернак Г.И., Ткачева М.Ю.

Луганский государственный медицинский университет. Кафедра анестезиологии, реаниматологии и хирургии ФПО

Ключевые слова: дисбиоз, критические состояния, Энтерожермина.

Эндотоксикоз является одним из центральных звеньев патогенеза всех критических состояний [2, 11, 26]. С одной стороны, именно эндотоксикоз является причиной нарушения функции большинства органов и систем, что формирует полиорганную недостаточность, с другой стороны — нарушение функции органов и систем жизнеобеспечения (печени, почек, легочной системы, желудочно-кишечного тракта, системы кровообращения, ЦНС) приводят к угнетению процессов детоксикации и развитием явлений эндотоксикоза [9].

Давно известно, что кишечник является потенциальным источником токсического влияния благодаря кишечным бактериям и их токсинам [35]. Невзирая на многочисленные исследования проблема лечения дисбиоза при массивных травмах, ожогах, шоке, почечной недостаточности, ОРДС и сепсисе остается чрезвычайно сложной [7]. С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают как сбалансированную экосистему, характеризующуюся определенным составом, занимающую ту или иную биологическую нишу. Эта микрофлора включает более 500 видов бактерий, общее количество которых достигает 10^{14} , что превышает численность всех имеющихся клеток тела человека. Эволюционно сложившийся симбиоз микрофлоры кишечника находится в состоянии биологического равновесия с клетками человеческого организма и подвержен частым нарушениям под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды [8, 12].

В настоящее время под дисбиозом

понимают не конкретную патологию, а клинико-лабораторный синдром, характеризующийся изменениями качественного и/или количественного состава флоры кишечника, метаболическими, иммунологическими нарушениями и клиническими симптомами поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [16]

В условиях здорового организма существует ряд факторов, способствующих поддержанию нормального состояния и состава микрофлоры кишечника, а также препятствующих неконтролируемому росту бактерий и их проникновению через барьер желудочно-кишечного тракта. Эти процессы регулируются, прежде всего, поступлением кислого желудочного содержимого и панкреатических ферментов, наличием перистальтики и дефекации, нормальным функционированием иммунной системы [24, 29].

Ситуация меняется кардинальным образом у пациентов, находящихся в критических состояниях. Возникают условия, при которых нарушается адекватная перфузия и оксигенация клеток желудочно-кишечного тракта. Повреждаются энтероциты с последующим нарушением барьерной функции. Тяжесть поражения усугубляется при отсутствии возможности энтерального питания, так как клетки слизистой оболочки получают питание в значительной степени непосредственно из химуса [8, 20].

Сопутствующая любому критическому состоянию централизация кровообращения провоцирует нарушения перфузии кишечника и паренхиматозных органов. Использование адреномиметических препаратов для поддержания систем-

ной гемодинамики ещё больше усугубляет сложившуюся ситуацию. В результате вышеперечисленных событий, нарушается устойчивое равновесие микробного пейзажа ЖКТ [25, 28]. Происходит неконтролируемый рост микрофлоры кишечника и изменяется её состав, что на фоне перфузионных нарушений приводит к патологической микробной транслокации через кишечную стенку [30, 34].

Распространенность дисбиоза чрезвычайно широка. Он обнаруживается у 75–100% пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями, у 100% больных после лечения антибиотиками, в 100% случаев при ишемической болезни сердца и т. д. [17].

Клинически различают четыре степени тяжести нарушений «микробного пейзажа» кишечника:

1 степень – компенсированный (латентный) дисбактериоз, характеризующийся изменением количественного состава аэробных микроорганизмов (МО) при нормальном соотношении бифидо- и лактобактерий. Клинические признаки отсутствуют.

2 степень – субкомпенсированный (локализованный) дисбактериоз, проявляющийся наряду со снижением качественного и количественного состава ишерихий умеренным снижением содержания бифидобактерий с одновременным увеличением числа условно-патогенных МО. При этом в кишечнике имеет место умеренно выраженный воспалительный процесс (энтерит, колит).

3 степень – распространенный дисбактериоз, характеризующийся существенными изменениями в качественном и количественном составе нормальной микрофлоры. Клинически проявляется дисфункцией кишечника различной степени тяжести.

4 степень – генерализованный (декомпенсированный) дисбактериоз, при котором наряду с существенным увеличением содержания кишечной

палочки наблюдается практически полное отсутствие бифидобактерий и резкое снижение уровня молочно-кислых бактерий. Клинически проявляется выраженной кишечной дисфункцией, бактериемией, септическими осложнениями, дистрофическими изменениями со стороны внутренних органов [6].

В настоящее время разработаны основные принципы комбинированной коррекции микробиологического дисбаланса кишечника:

- коррекция моторно-секреторной функции желудочно-кишечного тракта: ферментотерапия, поливитаминотерапия, спазмолитики, антидиарейные, желчегонные и стимулирующие регенеративные процессы препараты;
- энтеросорбция и энтеропротекция: карболен, полифепан, смекта и др;
- селективная деконтаминация патогенной и условно-патогенной микрофлоры кишечника: поликомпонентные препараты, кишечные антисептики (интетрикс, эрсефурил), фитонциды и антибактериальные препараты;
- коррекция нормальной микрофлоры кишечника с помощью различных пробиотиков;
- Функциональное питание [5, 10, 4, 15, 19].

В настоящее время на фармацевтическом рынке лекарственных препаратов представлено огромное количество средств для лечения дисбиоза кишечника. Для пациентов, находящихся в критических состояниях, очень важен рациональный выбор наиболее эффективных препаратов [1, 4]. Самая большая и востребованная группа средств для лечения дисбиоза представлена пробиотиками. Пробиотики (эубиотики) это лиофильно высушенные живые ослабленные штаммы нормальной микрофлоры кишечника, которые после приема внутрь заселяют его. Активизировавшиеся в кишечнике

бактерии продуцируют уксусную и молочную кислоты, которые создают кислую среду. При этом происходит угнетение деятельности гнилостных и газообразующих МО (клостридий, протей, бактероидов). Данные препараты синтезируют антибактериальные вещества, тормозящие деление различных условно-патогенных бактерий и возбудителей кишечных инфекций (сальмонелл, шигелл и др.). Поэтому пробиотики назначаются не столько как заместительная терапия, а как средства, обеспечивающие условия для восстановления нормальной микрофлоры кишечника [15, 16]. Существуют следующие виды пробиотических препаратов (Табл. 1) [17].

Все чаще клиницисты ставят под сомнение эффективность разного рода пробиотиков в терапии дисбактериозов. Основные недостатки в использовании данных препаратов:

1. пробиотическая микрофлора обладает плохой проходимостью через верхние разделы желудочно-кишечного тракта и не достигает толстого кишечника в количествах, достаточных для достижения искомого эффекта;
2. микроорганизмы, достигшие толстого кишечника, плохо приживаются в конкурентной среде патогенных микроорганизмов и не достигают своего места жительства в межкриптовой зоне [12];
3. видовой состав пробиотической мик-

рофлоры крайне скуден и не воспроизводит все видовое многообразие нормофлоры, подавленной при дисбактериозе [26].

Однако, несмотря на весомые клинические доказательства, создаются новые кислотоустойчивые пробиотические препараты «второго» и «третьего» поколений. Их штаммы бактерий увеличивают видовое разнообразие внедряемой флоры. Подобная тактика ещё больше осложняет и без того не простую картину симбиоза макроорганизма «хозяина» и микробиоты [26].

Под влиянием вводимых пробиотических препаратов возникает новый тип молекулярного взаимодействия в системе «хозяин-микробиота». Под воздействием неблагоприятных, а иногда и критических факторов (стресс, шок, полиорганная недостаточность, антибактериальная терапия и др.), развиваются изменения инфраструктуры микробиоты за счет уменьшения числа анаэробных и роста аэробных микроорганизмов, в первую очередь условно-патогенных и патогенных МО. Микробиота трансформируется, приобретая характер патогенной активности. При этом в системе «микробиота-хозяин» возникает взаимоагрессивный конфликт - дисбактериоз. Использование пробиотиков на этом фоне только разжигает конфликт за счёт усиления одной из конфликтующих сторон, тем самым пролонгируя процесс [31].

Учитывая вышеизложенное, у пациентов в критических состояниях должна быть применима совершенно иная стратегия лечения дисбиоза и иной подход к выбору лекарственных препаратов. При этом важно понимать, что у больных данной группы имеет место дисбаланс всех регуляторных взаимо-

Классификация пробиотиков

Монокомпонентные	
Бифидосодержащие	Бифидумбактерин
Лактосодержащие	Лактобактерин, биобактон, лактобацил, нутролин
Колисодержащие	Колибактерин, мутафлор
Спорообразующие (самоэлиминирующиеся антагонисты)	Энтерол, бактисубтил, споробактерин, бактиспорин, биоспорин
Поликомпонентные	
Бифилонг, бификол, окарин, ацилакт, линекс, бифидин, бифинорм	
Комбинированные (синбиотики)	
Бифидумбактерин форте, бифилиз, бифиформ, бактистатин, примадофилиус, полибактерин, пробифор, кипацид, аципол	
Рекомбинантные (генно-инженерные)	
Субалин	

Таблица 1

отношений не только на системном, но и на органном уровнях [28, 29, 31]. К лекарственным средствам многонаправленного действия на уровне ЖКТ относятся пребиотики [13]. Это полисахариды, которые не гидролизуются собственными пищеварительными ферментами и являются пищевым субстратом анаэробной микрофлоры кишечника [12]. Основным механизмом их действия заключается в том, что они в неизменном виде легко достигают толстого кишечника, где избирательно становятся стимуляторами роста и жизнедеятельности нормофлоры всего микробного пула. То есть пребиотики могут восстанавливать разрушенные звенья в системе молекулярного обмена «хозяин-микробиота» и тем самым регулируют ее гомеостатическое состояние [12, 13]. К группе пребиотиков относят олигосахариды (лактозу, фруктоолигосахарид, галактоолигосахарид, соевый олигосахарид, ламинариосахарид), пантотенат кальция, памба (парааминобензойная кислота), лизоцим, гидролиза казеина, дрожжевой экстракт, молочная сыворотка, муцин, гликопептиды молозива, инулин и др. Из готовых форм известны Хилак-форте, Дуфалак, Лактофильрум, Милайф, Адаптохит [10, 21, 22].

Поглощение эндогенных токсинов ЖКТ при нарушении барьерной функции кишечного эпителия возможно с помощью современных энтеросорбентов. При этом ограничивается поступление в кровоток повышенного количества естественных продуктов кишечного метаболизма (индолы, фенолы, скатол и т.д.), бактериальных токсинов и непосредственно патогенной кишечной флоры [14, 15]. В результате изменяется химический состав кишечного содержимого и происходит угнетение роста патогенной флоры [14].

Энтеросорбенты по химической природе делятся на несколько групп:

1. углеродные энтеросорбенты I-IV поколений,

2. энтеросорбенты на основе природных и синтетических смол, синтетических полимеров и неперевариваемых липидов,
3. кремнийсодержащие энтеросорбенты, включающие кремнийорганические, аэросилы и глины,
4. природные органические на основе пищевых волокон, гидролизного лигнина, хитина, пектинов и альгинатов,
5. комбинированные, в состав которых могут входить два и более типов указанных энтеросорбентов [15, 19].

В настоящее время кроме традиционных схем лечения дисбиозов появилась возможность использовать инновационный спорообразующий биопрепарат Энтерожермина, обладающий бактериосептической и сорбционной активностью. Его основной субстрат - бактерии *Bacillus clausii*. Они не являются элементами нормофлоры в микробных сообществах человека и животных, но обладают свойствами, которые обеспечивают организму возможность поддерживать микробиоциноз на уровне экологически естественного, оптимизируют обмен веществ и снабжение организма биологически активными и строительными веществами, обеспечивают качественное переваривание пищи [32].

При попадании бацилл в ЖКТ они живут в нём не более 30 дней, после чего выводятся естественным путём. В желудке бактерии этого вида не погибают, поскольку в споровом виде обладают высокой устойчивостью к воздействию желудочного сока. Во рту, тонком и толстом отделах кишечника бактерии *Bacillus clausii* трансформируются в вегетативную форму, размножаются и продуцируют в окружающую среду биологически активные вещества. Под воздействием последних подавляется рост и развитие гнилостной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры, восстанавливается численность популяций лакто- и бифидобактерий, кишечной палочки и др. микроорганизмов, составляющих нормофлору ЖКТ

и обеспечивающих его оптимальное функционирование. Бактерии *Bacillus clausii* способны подавлять рост и развитие сторонней для ЖКТ микрофлоры в основном за счёт способности нарабатывать полиеновые антибиотики – бацитрацины и лихениформины, а также опосредованно через оптимизацию функционирования иммунитета человека [27, 32]. Поэтому прием Энтерожермины способствует восстановлению кишечной микрофлоры при дисбиозах у пациентов в критических состояниях.

Кроме того, благодаря способности *Bacillus clausii* синтезировать различные витамины, особенно группы В, препарат способствует коррекции гиповитаминоза, вызванного применением антибиотиков или химиотерапевтических препаратов. Высокая метаболическая активность *Bacillus clausii* позволяет достичь неспецифического антигенного и антитоксического эффекта при применении препарата.

Рекомендованный режим приема Энтерожермины при лечении дисбиоза кишечника у детей: от 1 флакона 1–2 раза в сутки вне зависимости от приема пищи. Доза препарата и продолжительность лечения зависит от состояния пациента и течения заболевания. Суспензию необходимо принимать через одинаковые промежутки времени. Перед применением содержимое флакона встряхивают и разводят в подслащенной воде, молоке, чае или апельсиновом соке. Противопоказанием к использованию препарата может служить только повышенная чувствительность [27].

Bacillus clausii характеризуется высокой резистентностью к антибактериальным препаратам, что позволяет применять Энтерожермину как для профилактики изменений микрофлоры кишечника, вызванной селективным действием антибиотиков (особенно широкого спектра действия), так и для восстановления уже нарушенного баланса микрофлоры кишечника. Кроме широкого спектра клинических возможностей препарат гаран-

тирует высокий уровень безопасности, а доказанная высокая его эффективность даёт основание считать Энтерожермину универсальным средством для лечения дисбиоза кишечника у пациентов, находящихся в критических состояниях [3].

Литература

1. Бабак О.Я., Кушнір І.Е. Сучасна фармакотерапія дисбактеріозу кишечника (методичні рекомендації).— Х., 2002.— 28 с.
2. Барабанли Ш.Р., Коган М.М., Яременко А.В. и др. Применение фраксипарина в комплексной терапии эндогенной интоксикации в послеоперационном периоде у больных раком легких. // Біль, знеболювання та інтенсивна терапія. -2001. -№2 (Д). - С. 59-60.
3. Генчи Г., Тротта Ф., Кальдини Г. Устойчивость к пробам имитирующим транзит спор и вегетативных клеток *Bacillus clausii* по ЖКТ (Спорообразующие пробиотики) // Журнал прикладной микробиологии.-№10 (2006).- С.1208-1215.
4. Голиков С.Н., Рысс Е.С., Фишзон-Рысс Ю.И. Рациональная фармакотерапия гастроэнтерологических заболеваний.— СПб, 1993.— 288 с.
5. Запруднов А.М., Мазанкова Л.Н. Микробная флора кишечника и пробиотики // Приложение к журналу "Педиатрия".- М., -1999.- 48 с.
6. Зайков С.В. Нарушения микробиотоза кишечника: всегда ли необходимы пробиотики? // Рациональная фармакотерапия.-2008.-№2-С. 24-27.
7. Каньшина Н.Ф., Даровский Б.Д., Чижиков О.П. Клинико-анатомические проявления поражений кишечника при шоке // Архив патологии.-1991. - Т. 53, №2. - С. 76-79.
8. Красноголовец Н.Н. Дисбактериоз кишечника. -М.- 1989.-208 с.

9. Костиков Ю.П., Фесков А.Э., Гильборг Г.Н. Анализ летальности в отделении политравмы многопрофильной больницы // М., 2002.-, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.- С. 180-185.
10. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Костадинова В.Н., Четманова В.Н. Пробиотики и пробиотики при нарушениях кишечного микробиоценоза у детей // М.: ИД "Медпрактика-М".- 2004.- 72 с.
11. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. -1999. -№3. - С. 19-20.
12. Маянский А.Н. Дисбактериоз: иллюзии и реальность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000. -№2.- Том 2. -С.-12-18.
13. Машкеев А.К. О новых подходах к коррекции дисбактериоза кишечника // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. -№3.- 2002 г. – С. 18-22.
14. Онищенко Г.Г., Алешкин В.А., Поспелова В.В., Афанасьев С.С. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии // М., 2002.-, ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ.
15. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Дисбактериоз кишечника: новые подходы к диагностике и лечению // Consilium medicum, 2001, т.3, № 6, с. 270-272
16. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Ручкина А.И. Дисбактериоз кишечника // Справочник поликлинического врача, 2003, N.3. С. 14-16.
17. Петухов В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // Журнал «Трудный пациент».-№4-2006- С. 18-21.
18. Самсыгина Г.А. Особенности становления биоценоза кишечника у грудных детей и кишечный дисбактериоз // Consilium medicum.-2003.- приложение № 2- С. 30-33.
19. Успенский Ю.П., Валуева Е.Б., Орешко Л.С. Коррекция нарушений кишечного микробиоценоза пробиотиком на основе природного адсорбента // Методические рекомендации.- Санкт-Петербург.- 2005.- 14 с.
20. Уголев А.М. Эволюция пищеварения и принципы эволюции функций. 1985; Л. Наука.-543 с.
21. Хавкин А.И. Микробиоценоз кишечника и иммунитет // РМЖ.- Том 11.- № 3.- 2003.-72с.
22. Хавкин А.И., Бельмер С.Б., Жихарева Н.С. Пищевые волокна в коррекции микрoэкологических нарушений у детей // Лечащий врач.- № 6.- 2002 .- С. 23-25.
23. Цветкова Л.Н. Дисбактериоз кишечника у детей и подходы к его коррекции // Consilium medicum, Детская гастроэнтерология.- 2002.- экстра-выпуск.- С. 3-10.
24. Чахава О.В., Горская Е.М., Рубан С.З. Микробиологические и иммунологические основы гнотобиологии // М.-Медицина.-1982.-160 с.
25. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus // N Engl J Med.- 1987.- Vol. 317.-P. 1321–1329.
26. Brad A. Feltis, Carol L. Wells .Does microbial translocation play a role in critical illness? // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.- 2000;6:117-122.
27. Courvalin.P. Антибиотикорезистентность пробиотиков:за и против // Degestive and liver Disease.- №2(2006)-S.261-265.
28. Debiasse M.A., Wilmore D.W. What is optimal nutritional support? // New26 Horizons.-1994.- № 8.- P. 122–130.
29. Farthing MJG. Bacterial Overgrowth of the Small Intestine //

- Gastroenterology, MisiewiczG(ed) // New York-1993.-2:45.
30. Falco M.C., Tannuri U. Nutrition for the pediatric surgical patient: approach in the peri-operative period // Rev. Hosp. CiTn. Fac. Med. S. Paulo. 2002. Vol. 57. № 6.- P. 299–308.
 31. Gavin G. Lavery, Paul Glover. The metabolic and nutritional response to critical illness // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.- 2000;6:233-238.
 32. Nista F.C, Cardehhi M. et al. Применение Bacillus clausii позволяет снизить количество побочных эффектов при антибактериальной терапии // Aliment Pharmacol Ther.-2004.- №20.-1181-1188.
 33. Stephan M. Jakob, Jukka Takala. Splanchnic hemodynamics in critical illness // CURRENT OPINION IN CRITICAL CARE.-2000-6:123-129.
 34. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses, and pathological pain states // Pain.1995.-Vol.63.-P.-289–302.
 35. Zamberts S.W., Bruining H.A., Long F.H. Corticosteroid therapy in severe illness // New Engl Jmed. -1997. -V. 337, №18. -P. 1285-1292.

Резюме

ДІСБІОЗ КИШЕЧНИКА У ПАЦІЄНТІВ В КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Постернак Г.І., Ткачева М.Ю.

У краткому обзорі представлена сучасна інформація о дисбіозі, що утворюється при критичних станах. Доведена ефективність та перевага різноманітних засобів щодо профілактики та лікування подібних ускладнень. Обґрунтовується нова стратегія корекції дисбіоза з використанням нового спороутворюючого пробіотика Ентерожерміна.

Ключові слова: дисбіоз, критичні стани, Ентерожерміна

Summary

DISBIOSIS OF INTESTINE FOR PATIENTS IN CRITICAL CONDITIONS

Posternak G.I., Tkacheva M.Yu.

In the short review the modern information about disbiosis developing is presented at critical conditions. Are shown efficiency and advantages of various means to preventive maintenance and treatment of similar complications. Advantages of a preparation of Enterozhermina, to treatment disbiosis intestines are proved.

Keywords: disbiosis, critical conditions, Enterozhermina

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616.33 – 002.2 – 07: 579. 835. 12

К ВОПРОСУ О ЕСТЕСТВЕННЫХ ПРИЧИНАХ ФОРМИРОВАНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО «ДЕПО» ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ ТИПА В

Шухтина И. Н., Гоженко А.И., Авраменко А.А.

Городская поликлиника № 18, г. Одесса

Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

Проблемная лаборатория по вопросам хеликобактериоза 3-ей городской больницы, г. Николаев

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, хронический гастрит, внутриклеточное «депо», стресс.

Лечение хронического гастрита типа В остаётся одной из самых актуальных проблем современной гастроэнтеро-

логии, так как эрадикация не достигается в 100% случаев даже при применении самых современных препаратов [6]. Од-

ной из причин неполноценного лечения хронического хеликобактериоза является способность НР-инфекции проникать внутрь клеток слизистой желудка – как эпителиоцитов, так и париетальных клеток, что приводит к формированию внутриклеточного «депо» [1, 3]. В такой ситуации стенка клеток служит защитой для бактерий от влияния препаратов антихеликобактерной терапии, что позволяет им выжить, а затем вновь колонизировать слизистую желудка. Поэтому выяснение причин, приводящих к формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции, является актуальным, что и стало поводом для проведения нашей работы.

Материалы и методы

Нами было опрошено 65 больных с первично выявленным хроническим гастритом (ХГ) типа В, у которых при комплексном обследовании было обнаружено внутриклеточное «депо» НР-инфекции. Возраст больных колебался от 31 до 65 лет; мужчин было 37, женщин – 28 человек.

Комплексное обследование включало: проведение рН-метрии по методике Чернобрового В.Н. [5], эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), двойное тестирование на НР - инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков – отпечатков), биопсийный материал для которого брался во время проведения эндоскопического осмотра из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и по малой кривизне для определения наличия внутриклеточных «депо» по разработанной нами методике [4].

Последовательность обследования: сначала проводилась

рН-метрия, а после – ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. После комплексного обследования проводился тщательный опрос больных с целью определения причин, приведших к формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции

Результаты исследований и их обсуждение

При проведении рН-метрии у больных отсутствовали уровни кислотности, соответствующие гиперацидности выраженной и гиперацидности умеренной: нормацидность, но только минимальная, была выявлена у 3-х (4,6%), гипоацидность умеренная – у 7-ми (10,8%), гипоацидность выраженная – у 53-х (81,5%), анацидность – у 2-х (3,1 %) больных.

При проведении ЭГДС было отмечено лишь 4-е случая (6,2%) деструктивных изменений слизистой в луковице двенадцатиперстной кишки в виде эрозивных поражений. Кроме того, в 17-ти случаях (26,2%) была выявлена рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки разной степени выраженности.

При тестировании на НР-инфекцию в 100% случаев был подтверждён тип гастрита – тип В. Данные по выявлению зон желудка с внутриклеточными «депо» НР представлены в таблице 1.

Таблица 1

Выявляемость внутриклеточных «депо» хеликобактерной инфекции по топографическим зонам желудка

Топографические зоны желудка	Количество выявленных «депо»	% от количества исследований
1. Антральный отдел (большая кривизна, средняя треть) (n = 65)	3	4,6
2. Антральный отдел (малая кривизна, средняя треть) (n = 65)	8	12,3
3. Тело желудка (большая кривизна, средняя треть) (n = 65)	58	89,2
4. Тело желудка (малая кривизна, средняя треть) (n = 65)	27	41,5

Примечание. n – количество исследований

Таблица 2

Причины, приведшие к длительному психоэмоциональному стрессу

Причины	Количество случаев	%
1. Конфликт в семье	16	24,6
2. Смерть близкого человека	10	15,4
3. Болезнь близкого человека	13	20
4. Переживания по поводу собственного здоровья	11	16,9
5. Психоэмоциональные перегрузки, связанные с характером работы	15	23,1

При анализе полученных данных было выяснено, что у 3-х (4,6%) пациентов «депо» было выявлено сразу во всех 4-х зонах, у 5-ти (7,7%) – в 3-х зонах, у 12-ти (18,5%) – в 2-х зонах тела желудка. В 100% случаев внутриклеточные «депо» формировались при степени обсеменения НР слизистой данных зон – (+ + +), причём полного перехода в клетки не наблюдалось: концентрация внутриклеточного «депо» НР – (+ +) со степенью обсеменения НР на поверхности слизистой – (+) отмечалась в 84-х (87,5%), а концентрация внутриклеточного «депо» НР – (+) со степенью обсеменения НР на поверхности слизистой – (+ +) отмечалась в 12-ти (12,5%) случаях.

Среди причин, предшествующих формированию внутриклеточного «депо», в 100% больные подтверждают присутствие длительного (не менее 1 года) хронического стресса различной этиологии. При анализе причин стресса были получены данные, представленные в таблице 2.

Данные результаты объяснимы с точки зрения влияния длительного стресса на функцию париетальной клетки и на иммунитет организма [2]. Схематически это можно изобразить следующим образом (рис. 1).

Преобладание внутриклеточных «депо» в клетках

слизистой тела желудка по большой кривизне объясняется скоплением именно здесь лужи соляной кислоты, куда и устремляются

бактерии. При выраженном снижении уровня кислотности НР «прячутся» в париетальных клетках [6]. Формирование внутриклеточного «депо» НР-инфекции в париетальных клетках слизистой тела желудка приводит к блокировке выработки соляной кислоты и формированию стойкой гипоахлогидрии, которая не исчезает и после прекращения стрессовой ситуации.

Выводы

1. Ведущей причиной, приводящей к формированию внутриклеточного «депо» НР-инфекции в слизистой желудка, является длительный психоэмоциональный стресс.
2. Внутриклеточное «депо» в естественных условиях формируется преимущественно в слизистой тела желудка по большой кривизне.

Перспективными можно считать изучение причин, приводящих к форми-

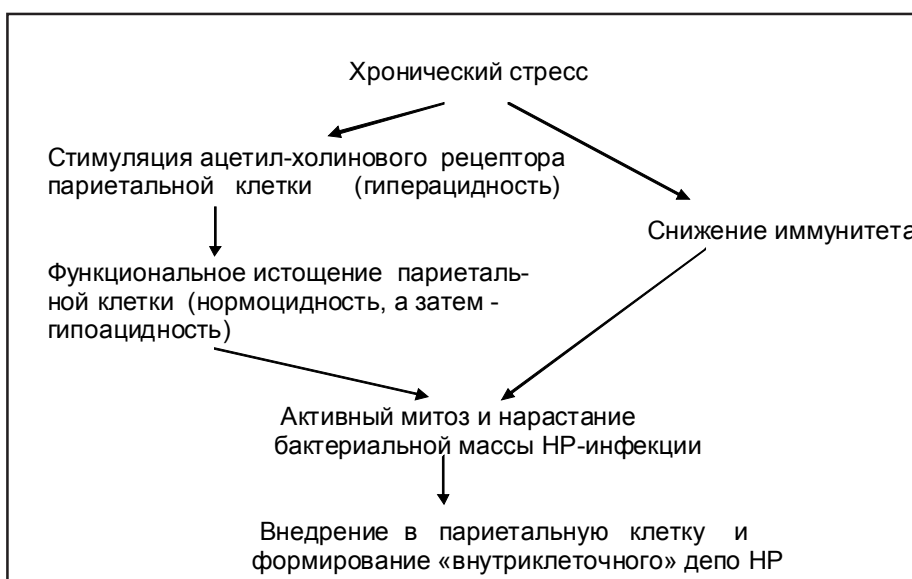


Рис. 1. Схема формирования «внутриклеточного депо» НР-инфекции при стрессовой ситуации.

рованию внутриклеточного «депо» искусственным путём, а именно – при проведении антихеликобактерной терапии.

Литература

1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз /А. А. Авраменко, А. И. Гоженко – Одесса, ЧП «ФОТОСИНТЕТИКА», 2004. – 324 с.
2. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) /Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. – Одесса, ООО «РА «АРТ-В», 2008. – 304 с.
3. Исаков В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. А. Домарадский – М.: Медпрактика-М, 2003. – 411 с.
4. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. - № у 200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. – 4 с.
5. Чернобровый В.Н. Клиническое применение индикатора кислотности желудка (методические рекомендации)/ В.Н. Чернобровый - Винница, 1991. – С.3-12.
6. Malfertheiner P. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection (summary of the Maastricht 3 – 2005 Consensus Report) / P. Malfertheiner, F. Medraud, C. O'Morain // Сучасна гастроентерологія. – 2005. - № 5 (25). – С. 84-90.

Резюме

ДО ПИТАННЯ ПРО ПРИРОДНІ ПРИЧИНИ ФОРМУВАННЯ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО «ДЕПО» ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГАСТРИТ ТИПУ В

Шухтіна І.М., Гоженко А.І., Авраменко А.О.

Було опитано 65 хворих на хронічний гастрит типу В, у яких під час комплексного обстеження було виявлено внутрішньоклітинне «депо» гелікобактерної інфекції у слизовій шлунку. Було з'ясовано, що формування внутрішньоклітинного «депо» природним шляхом відбувалось на тлі тривалого стресу.

Ключові слова: хелікобактерна інфекція, хронічний гастрит, внутріклітинне «депо», стрес.

Summary

TO THE QUESTION ABOUT THE NATURAL CAUSES OF THE FORMATION OF INTRACELLULAR «DEPOT» BY HELICOBACTERIAL INFECTION IN PATIENTS SUFFERING FROM CHRONIC GASTRITIS TYPE B

Shuxtina I.N., Gozenko A.I., Avramenko A.A.

It was examination 65 patients suffering from chronic gastritis type B who have been found out intracellular «depot» of helicobacterial infection in the stomach mucous membrane. It was cleared up that the formation of intracellular «depot» by natural way took place on the lasting stress background.

Keywords: Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, intracellular «depot», stress.

*Впервые поступила в редакцию 20.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 612.843.2:614.873

POSSIBILITY OF INCREASE IN RISK OF AGEING OF AN EYE LENS AT INFLUENCE OF HEATS ON WORKPLACES, SUCH AS GLASS FACTORY, A BAKERY

Bormusov Elvira, Amir-Sharon Naomi, Dovrat Ahuva

Department of Anatomy and Cell Biology, Rappaport Faculty of Medicine, Technion- Israel Institute of Technology, Haifa, Israel, bormusov@tx.technion.ac.il

Key words: *eye lens, cataract, heats on workplaces*

Introduction

Aging of the eye lens involves reduction in enzyme activities along with accumulation of non-active partially denatured enzyme molecules. These observations were demonstrated in rat lenses [1-5] and also in human lenses [6]. Reduction in enzyme activities is accompanied with stiffness of the older section of the lens (lens nucleus), which leads to presbyopia and cataract formation. Cataract, opacity of the eye lens, is one of the major causes of loss of vision in the world. Several risk factors have been recognized as contributing to lens aging and cataract formation, including ultraviolet light, which reduces enzyme activities in human lenses [7] and also reduces enzyme activities in bovine lenses in culture conditions [8-10]. Ultraviolet light increases the activity of the cross-linking enzyme transglutaminase (TGase). TGases are calcium-dependent acyltransferases. These enzymes are widely distributed in cells and body fluids and are involved in coagulation of blood, formation of hair follicles, wound healing, cellular growth regulation, differentiation, aging [11-12] and drug-induced post-translational modification of proteins [13]. TGases are also connected to cross-linking of lens crystallins [14-15]. TGase activity in the lens was affected by UVA radiation [16]. The activity of TGase in lens epithelium cortex and nucleus increased as a result of the UVA irradiation and then declined towards control levels during the culture period, as the lens recovered from the UVA damage. Specific lens proteins,

B and B1 crystallins (the enzyme substrates) were affected as shown by the appearance of aggregation and degradation products. It appears that TGase is involved in the mechanism by which UVA causes damage to the eye lens. UVA also cause changes in lens morphology [17-18] plasma membrane and cytoskeletal lens proteins [19-20] and alpha crystalline chaperon activity [21]. Another risk factor is diabetes. Diabetic cataracts are one of the severe complications appearing in diabetes. Diabetics are prone to develop cataracts at much younger ages than healthy people in their age group. Many studies have shown an association of lens opacities and cataract with diabetes. Hiller and Kahn[22] reported that diabetes substantially increases the probability of cataract extraction in the age group from 40 to 49, and approximately doubles or triples this probability for ages 50 to 69. Ederer et al. [23] found that diabetic subjects between the age of 55 and 64 years have a three-fold greater risk of developing cataract than non-diabetics. There are several theories on the possible mechanisms leading to diabetic cataract. Most of the studies indicate that hyperglycemia is the major cause for diabetic cataract development. 1) Increase in glucose concentrations in the eye lens increase the activity of aldose reductase (AR) [24]. This enzyme, which is induced by high glucose concentrations, reduces glucose to sorbitol by using the reduction power of NADPH. Sorbitol cannot leave the lens, causing an osmotic effect which causes a

mass influx of water, swelling of the cells, and to a series of deleterious effects in the lens, leading to cataract formation. 2) High glucose concentrations increase lens metabolism and oxidative stress. According to this theory, oxidative stress is the major cause for cataract. 3) Hyperglycemia causes an increase in glycation of lens proteins [25]. Creation of cross-linking between groups in the proteins causes protein aggregates and reduces light transfer through the lens [26]. In addition, glycated compounds are more sensitive to oxidation. Epidemiological studies have indicated a link between high environmental temperature and cataract [27] It was found that the prevalence of nuclear opacity is extremely high in Singapore. The high prevalence of nuclear opacity was connected with high UV exposure and high ambient temperature. In addition to high ambient temperatures there are workplaces with excessively high temperatures such as bakeries and glass factories. In order to simulate the conditions of workers subjected to high environmental temperatures in their workplace, the temperatures and exposure time were measured during 6 working days. In the bakery, as part of the daily work, workers push their heads into the electrical oven. The measurements were taken by attaching a thermometer probe to the temporal side of the eyeball of the worker, and following the temperature changes during a working day. A finite element simulation of the bio-heat transfer equation in the human eye was first conducted by Scott in 1988 [28]. This method was used to determine the temperature in the human eye induced by infrared radiation. Later on it was used by Okuno [29-30] to study the thermal effects of visible light and infrared radiation. In our previous study [31] Galerkin finite element formulation and conservative finite volume scheme were used to solve the bio-heat transfer equation predicting the conductive heat

transfer in steady-state and the history of the temperature distribution in the lens as a function of surface changes conditions over time. We used this information to simulate the heat conditions at two workplaces using a bovine lens organ culture system. Our culture system is a unique and powerful tool which can help in understanding the mechanisms of cataract formation resulting from different insult factors. Our system permits exposure of intact cultured lenses to controlled specific factors and subsequently following the developing stages of the damage. The system mimics the lens conditions inside the eye and makes it possible to keep lenses for long-term studies in order to test the effects of potentially damaging and protecting agents. The high sensitivity of the system permits analysis of changes in optical quality, which already appear when the lens is still transparent.

Methods

Lens organ culture system

Lenses were excised from eyes obtained from 1-year-old male calves, 2-4 hours after enucleation. Each lens was placed in a culture container consisting of two compartments connected by a round hole. Lenses were completely immersed in culture medium [32]. The culture medium consisted of 24ml M199 with Earl's balanced salt solution, 3% fetal calf serum, and antibiotics (Penicillin 100 U/ml and Streptomycin 0.1 mg/ml) and was changed daily. The lenses were incubated at 35°C. Experimental treatments started after pre-incubation of 24 hours. Damaged lenses were excluded prior to experimental treatment.

Optical quality monitoring

Lens optical quality was monitored daily throughout the culture period. Lens optical measurements were determined by an automated scanning laser system that recorded focal length across the lens. The laser scanner consisted of a low-powered helium-neon laser mounted on a

computer-driven X-Y table with two video cameras and a video frame digitizer. The laser was programmed to scan across the lens in the axial direction in steps of 0.5 mm, while the video cameras transmitted the image of the refracted beam to the video digitizer. A custom software program determined the focal length of each refracted beam from the digitizer image. The optical center was first determined for each lens by finding the position of minimum refraction for both the X and Y directions. After passing through the lens, the laser beam is refracted and the system determines the back vertex focal length for every beam position. Each scan consists of measurements of the same beam from 22 different points across the lens [33]. Back Vertex Distance (BVD) represented the variation in the focal lengths of the 22 points passed through the lens during each scan and was calculated as the standard error of the mean (SEM) of the 22 focal lengths.

Experimental groups

Four experimental groups of lenses were studied

- 1). Lenses exposed each day of the culture to 37.8°C for 75 min and kept in culture conditions for 14-15 days.
- 2). Control lenses from the contra-lateral eye of group 1 kept in culture 14-15 days.
- 3). Lenses exposed to 39.5°C for 2 hours 3 times with 24 hours interval between treatment starting on day 2 of the culture and kept in culture 11 days.
- 4). Control lenses from the contralateral eye of group 3 were kept in culture 11 days. 80 lenses were used in the study, 20 lenses for each treatment and 20 lenses for each control.

Lens epithelium histochemistry

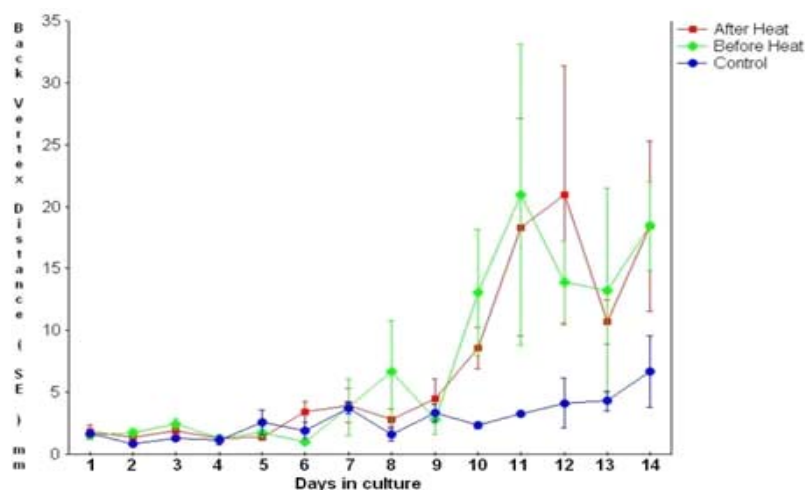


Fig. 1. Optical quality of lenses exposed to 37,8°C for 75 min each day of the culture. Control lenses show almost no variation in focal length during the 14 days of the culture period. Lenses exposed to heat show damage starting on day 10 of the culture with small recovery steps along the culture period.

After 2, 11 or 14-15 days in culture the lens capsule was carefully removed, and the epithelium was analyzed for ATPase activity. Histochemical analysis of magnesium-activated Na,K ATPase was performed according to Padykula, Herman[34]. Quantitative analysis was performed using Image-Pro Plus 5.0 software and is presented as the area of ATPase staining in μm^2 or as the percentage of the total microscope field of view.

Statistical Analysis

All results were analyzed using Student's paired *t*-test. A change was defined as significant if the difference between control and treated groups reached a value of $P < 0.05$.

Results

Simulation experiments of the heat reaching the eye lens Incubation of bovine lenses in culture conditions and exposes the lenses to heat of 37.8 °C each day of the culture for 75min, result in optical damage to the lenses starting on day 10 of the culture Fig. (1). On day 10 the lenses lost their ability to focus light as shown by increased variation in back vertex distance – the distance between the lens and the focal point. From day 10

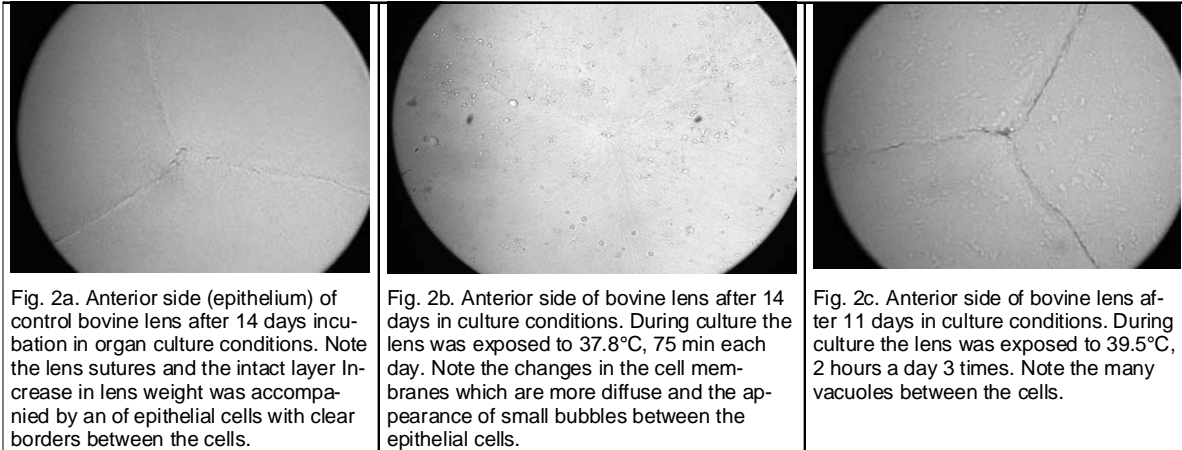


Fig. 2a. Anterior side (epithelium) of control bovine lens after 14 days incubation in organ culture conditions. Note the lens sutures and the intact layer. Increase in lens weight was accompanied by an of epithelial cells with clear borders between the cells.

Fig. 2b. Anterior side of bovine lens after 14 days in culture conditions. During culture the lens was exposed to 37.8°C, 75 min each day. Note the changes in the cell membranes which are more diffuse and the appearance of small bubbles between the epithelial cells.

Fig. 2c. Anterior side of bovine lens after 11 days in culture conditions. During culture the lens was exposed to 39.5°C, 2 hours a day 3 times. Note the many vacuoles between the cells.

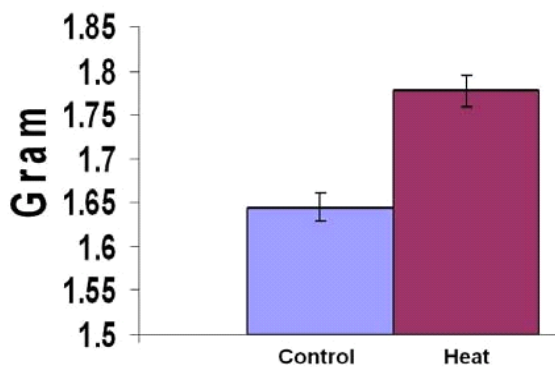


Fig. 3 Exposure to heat during culture conditions causes lens swelling which increased weight lens.

of the culture and later, the optical damage increased in the heat treated lenses. Control lenses show almost no variation in back vertex distance during the 14 days of the culture. Lenses exposed to 39.5°C also show optical damage.

Fig. 2a demonstrates a control unharmed lens incubated in culture conditions at 35°C for 14 days. The micrograph shows the anterior center of the lens with the sutures and the lens epithelium layer. The epithelial cells are intact and clear membrane borders are visualized between the cells. In contrast, a lens which was exposed to 37.8°C each day for 75min shows damage to epithelial cell membranes (Fig. 2b) and small bubbles appeared between the cells. The damage increased in lenses that were exposed to 39.5°C. Fig. 2c demonstrates a lens on day 11 of the culture which was exposed to 39.5°C for 2 hours on day 2, 3

and 4 of the culture period. In addition to the melting like appearance of the membrane between the cells, big vacuoles appeared between the epithelial cells and also between the lens fiber cells. This damage can suggest interference with water and ion balance in the lens.

Increased lens weight

The appearance of vacuoles in the lenses as a result of exposure to heat, indicate disruption of the cell membranes and accumulation of water inside and between the cells. Fig. 3 demonstrates the average weight of 20 control lenses incubated in culture for 14 days and 20 lenses exposed to 37.8°C each day of the culture for 75 min. The average weight of the lenses exposed to heat increased by about 130mg which is about 8% of the normal lens weight.

Fig. 4a demonstrates the increase in lens epithelial cell area after exposure of intact bovine lenses to 37.8°C 75min each day of the culture. The older section of the lens epithelium, the center of the epithelial layer was affected more than the younger section at the equators of the lens epithelium. Exposing the intact lenses to 39.5°C for 2 hours 3 times during the incubation in culture (Fig. 4b) also shows an increase in cell area, but less than exposing each day to 37.8°C. There is no difference between the older section (center) and the younger section (equators) of the lens epithelium. The exposure to 39.5°C was only on 3 days of the culture day 2, 3, 4, and after that the

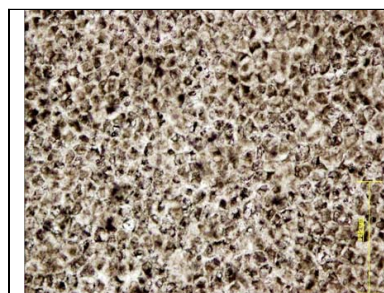
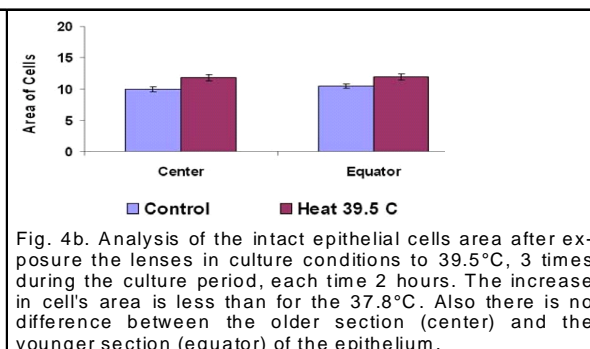
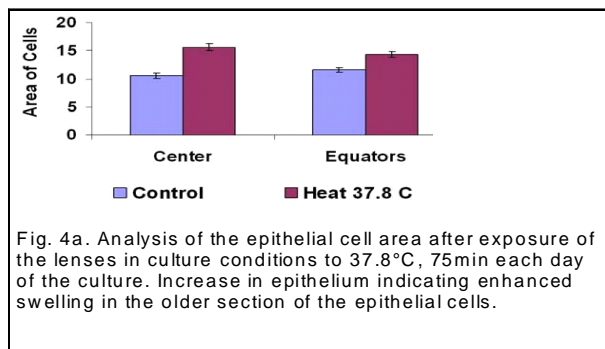


Fig. 5a. ATPase activity in control bovine lens epithelium after 14 days incubation in organ culture conditions.

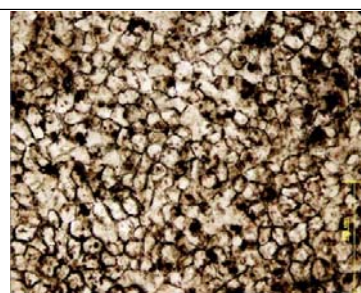
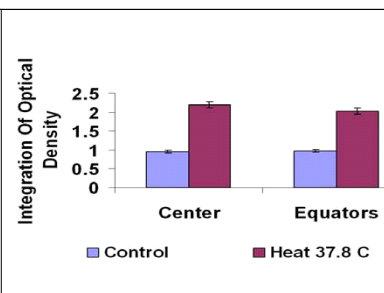


Fig. 5b. ATPase activity in bovine lens epithelium after 14 days incubation in organ culture conditions and exposure 75min each day to 37.8°C. Note the increase of ATPase activity compared with control lens (Fig. 5a)



lenses had time to recover from the heat damage till the end of the culture period on day 11.

Adenosine triphosphatase

The activities of adenosine triphosphatase (ATPase) were followed in order to understand the effects of heat on the membrane of the cells. This enzyme is responsible for the breakdown of ATP to ADP (adenosine di-phosphate) with the release of free energy. The enzyme also is involved in the sodium pump, which plays a key role in maintenance of ion composition in the cells using the energy derived from ATP hydrolysis to shift sodium outward and potassium inward. Exposure of lenses in culture conditions to heat of 37.8°C for 75 min each day causes an increase in ATPase activities in lens epithelium (Fig 5a, 5b).

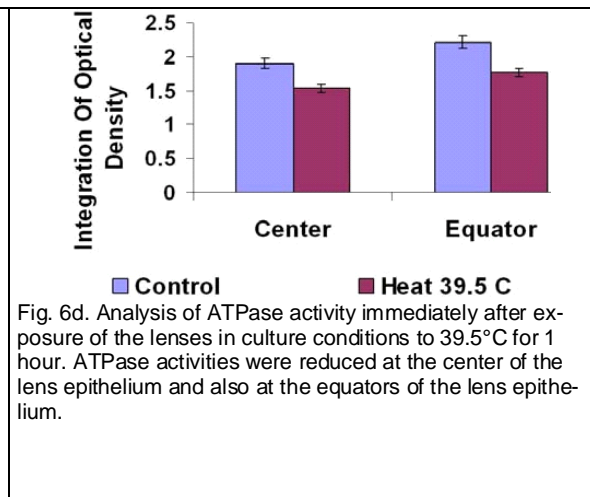
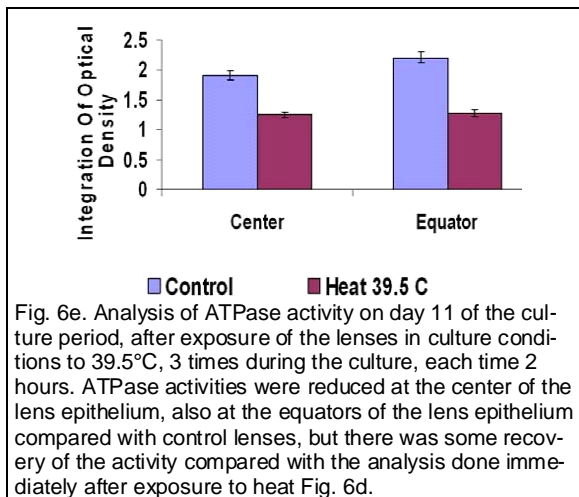
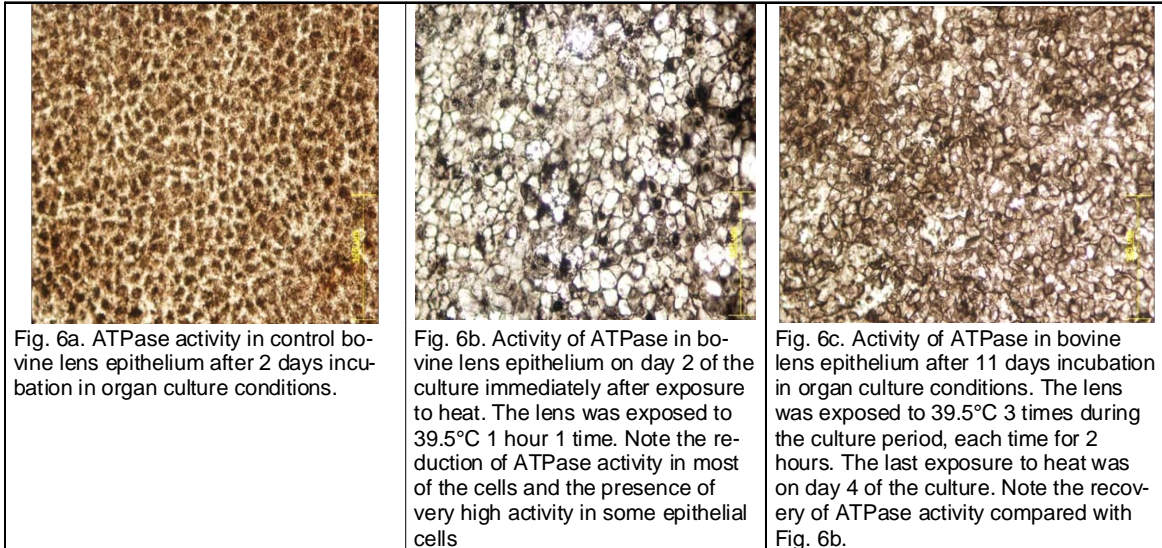
The increased activity is despite the damage to lens epithelial membranes (Fig. 2b). Exposing the lenses to 39.5°C reduced ATPase activity immediately after the incubation at this high temperature (Fig. 6a, 6b) but with time in culture the

activity is partially recovered (Fig. 6c). Lenses were exposed to 39.5°C for 2 hours on days 2, 3 and 4 of the culture and retained in culture for 11 days. It took 7 days in culture for ATPase to recover from 69% activity to 83% activity at the center (oldest section) of the lens epithelium and from 55% activity to 78% at the equators of the lens epithelium (Fig. 6d, 6e). The recovery in ATPase activity did not protect the lens from the heat damage seen in Fig. 2c.

Fig. 6e. Analysis of ATPase activity on day 11 of the culture period, after exposure of the lenses in culture conditions to 39.5°C, 3 times during the culture, each time 2 hours. ATPase activities were reduced at the center of the lens epithelium, also at the equators of the lens epithelium compared with control lenses, but there was some recovery of the activity compared with the analysis done immediately after exposure to heat Fig. 6d.

Discussion

Our study demonstrated damage to



the eye lens as a response to heat similar to that in neighborhood bakeries and glass factories. The damage which can appear in humans after 10 or 20 years appears in culture within 10 to 14 days because of limited repair mechanisms in culture conditions. There is increasing evidence that heat is one of the major insults which leads to premature aging of the lens leading to presbyopia and cataract formation. Miranda [35] found a linear correlation between ambient temperature and the age of onset of presbyopia. With age the human lens loses elasticity and increases viscosity. This may account for the loss of accommodation with the development of presbyopia [36]. In our study we demonstrated that lenses exposed to heat lost their ability to focus light. In addition, lens volume increased,

the membranes of the cells were modified and vacuoles appeared between the cells. Sodium - potassium - adenosine triphosphatase (Na,K-ATPase) has been recognized for its role in regulating electrolyte concentrations in the lens. The electrolyte balance is vital to keep lens water balance and lens transparency. Tseng and Tang [37] compared the abundance of the alpha-subunit of Na,K-ATPase in lens epithelia of patients with senile cataracts. Immunoblotting revealed that the amount of Na,K-ATPase alpha-subunit tended to decrease with increased cataract severity. The inverse correlation was significant only in the cortical region adjacent to the lens epithelium. It is directly affected by the loss of function of Na,K-ATPase in the epithelium. Such loss could result in water accumulation and

appearance of vesicles. Their description of the results which appear for damage to ATPase is identical to our results after exposure of the lenses to heat. Our study shows that when the stress is small (37.8°C), the lenses respond by increasing ATPase activity. Lenses in culture cannot cope with exposure to heat of 39.5 °C leading to a reduction in ATPase activity, but even so after the insult stopped on day 4 of the culture the lenses start to repair the damage and on day 11 of the culture ATPase activity was partially recovered. Delamere [38] showed the ability of lens epithelium to synthesize new Na,K-ATPase protein as a way to boost Na,K-ATPase in response to cell damage. Methionine incorporation studies indicated that Na,K-ATPase synthesis may also play a role in day to day preservation of high Na,K-ATPase activity.

Na,K-ATPase protein in lens epithelial cells appeared to be continually synthesized and degraded. This information may explain our results of ATPase recovery with time in culture after ending the exposure to heat of 39.5°C. In our study the recovery of ATPase activity 7 days after heating the lenses did not improve the structural damage to the lenses. The recovery of ATPase activity in culture conditions can be a result of the chaperone protection of alpha crystallin. Alpha crystallin is a member of the small heat shock protein family. It is a molecular chaperone [39], which bind to proteins in the early stages of denaturation and sequesters them [40]. Protein integrity, which is essential for cellular homeostasis, is maintained by a complex system of refolding or degradation of damaged proteins. The heat shock proteins are the major contributors to the maintenance of protein integrity. Cells must be able to respond rapidly to changes in their environment in order to maintain homeostasis and survive. Induction of heat shock proteins is a common cellular defense mechanism in response to various stress stimuli. Heat shock factors

(HSF) are transcriptional regulators which function as molecular chaperones in protecting cells against damage. Mammals have three functionally distinct HSFs: HSF1 is essential for the heat shock response and is also required for developmental processes, whereas HSF2 and HSF4 are important for differentiation and development. Specifically, HSF2 is involved in corticogenesis and spermatogenesis, and HSF4 is needed for maintenance of sensory organs, such as the lens and the olfactory epithelium. Akerfelt et al. [41] showed the different roles of the mammalian HSFs as regulators of cellular stress and developmental processes. They suggested a functional interplay between HSF1 and HSF2 in the regulation of Hsp expression under stress conditions. In lens formation, HSF1 and HSF4 have been shown to have opposite effects on gene expression. Yao et al. [42] investigated the dynamic expression of heat shock protein (Hsp) 70 and Hsp 27 in lens epithelial cells of contused eyes and the effects of heat shock and quercetin. Preconditioning hyperthermia (45°C, 8 min) resulted in a significant increase of Hsp70 expression. Increased expression of Hsp70 in lens epithelial cells of contused eyes may play a protective role against degeneration of lens proteins. In addition to its chaperon activity, alpha-crystallin is a major lens structural protein, which protects soluble enzymes against heat-induced aggregation and inactivation. Derham et al. [43] investigated the chaperone function of alpha-crystallin and its ability to protect the intrinsic membrane protein Na/K-ATPase in red blood cell ghosts from external stresses. They found that intracellular alpha-crystallin protected against inactivation induced by all external modifiers, in a dose-dependent manner. The lens is a closed system with a finite supply of alpha crystallin. Once the chaperone has been used in binding to other polypeptides, there is no more available. In human lenses above age 40

no free alpha crystallin can be detected [44]. There is a link between alpha crystallin content in the lens and lens flexibility as alpha crystallin decreases in the human lens, there is increase in stiffness of the lens nucleus as measured using dynamic mechanical analysis [45]. In vitro studies support this observation. Rao et al. [46] show that heating lens crystallins in the presence of alpha crystallin leads to the formation of high molecular weight proteins. When alpha crystallin is selectively removed the heated proteins became insoluble. Heat can be implicated in the damage that we see with age in human lenses. Heat can cause denaturation and unfolding of lens enzymes and lens structural proteins which increase lens stiffness and cataract formation.

Acknowledgements

The authors thank Dr.Yair Weiss, Dr. Yuval Argov, Dr. Samuel Fruchter, Dr. Walid Khury and Dr. Eyal Tadmor for assistance with the study animals. This study was supported in part by a grant from the Committee for Research & Prevention in Occupational Safety & Health, Ministry of Labor, Israel, and by the Guzik Ophthalmology Research Fund

References

- [1] Dovrat, A. and Gershon, D. Rat lens superoxide dismutase and glucose-6-phosphate dehydrogenase: studies on the catalytic activity and the fate of enzyme antigen as a function of age. *Exp. Eye. Res.* 1981;33:651-661.
- [2] Dovrat, A. and Gershon, D. Rat lens superoxide dismutase, glucose-6-phosphate dehydrogenase and aldolase: studies on the fate of enzyme antigen as a function of age. *Isr. J. Med. Sci.* 1982;18:4.
- [3] Dovrat, A. and Gershon, D. Studies on the fate of aldolase molecules in the aging rat lens. *Biochim. Biophys. Acta.* 1983;757:164-167.
- [4] Dovrat, A. Scharf, J. and Gershon, D. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase activity in rat and human lenses and the fate of enzyme molecules in the aging lens. *Mech. Age. Dev.*1984;28:187-191
- [5] Dovrat, A. Scharf, J. Eisenbach, L. and Gershon, D. G6PD molecules devoid of catalytic activity are present in the nucleus of the rat lens. *Exp. Eye. Res.* 1986;42:489-496.-
- [6] Scharf, J. Dovrat, A. and Gershon, D. Defective superoxide dismutase molecules accumulate with age in human lenses. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*1987;125:133-136.
- [7] Linetsky M, Cbemoganskiy VG. Hu F. Ortwertb BJ. Effect of UVA light on the activity of several aged human lens enzymes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* . 2003;44(1):264-274
- [8] Dovrat, A. and Weinreb, O. Recovery of lens optics and epithelial enzymes after ultraviolet-A radiation. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 1995;36:2417-2424.
- [9] Dovrat, A. and Weinreb, O. Effects of UV-A radiation on lens epithelial Na,K,ATPase in organ culture. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 1999;40:1616-1620
- [10] Azzam, N. and Dovrat, A. Long-term lens organ culture system to determine age-related effects of UV irradiation on the eye lens. *Exp. Eye Res.* 79:903-911 (2004).
- [11] Smith, B.D., LaCelle, P. L. Siefring, G. E., Jr., Lowe-Krentz, L., Lorand, L. Effects of the calcium-mediated enzymatic cross-linking of membrane proteins on cellular deformability. *J. Membr.Biol.* 1981; 61: 75-80.
- [12] Dell'Orco, R.T., Anderson, L.E., Conway E., Birckbichler, P.J. Variable transglutaminase activity in human diploid fibroblasts during in vitro senescence. *Cell Biol. Int. Rep.*1985;9:945-956.
- [13] Russell, D.H., Womble, J.R. Transglutaminase may mediate certain

- physiological effects of endogenous amines and of amine-containing therapeutical agents. *Life Sci.* 1982;30:1499-508.
- [14] Lorand, L., Parameswaran, K.N., Velasco, P.T., Murthy, S.N. Biotinylated peptides containing a factor XIIIa or a tissue transglutaminase - reactive glutaminyl residue that block protein cross-linking phenomena by becoming incorporated into amine donor sites. *Bioconjugate Chemistry* 1992;3:37-41.
- [15] Groenen, P.J., Grootjans, J.J., Lubsen, N.H., Bloemendal, H. de Jong, W.W. Lys-17 is the amine-donor substrate site for transglutaminase in beta A3-crystallin. *J. Biol. Chem.* 1994;269:831-3.
- [16] Weinreb, O. and Dovrat, A. Transglutaminase involvement in UV-A damage to the eye lens. *Exp. Eye Res.* 1996;63: 591-597.
- [17] Weinreb, O. van Rijk, A.F. Dovrat, A. Bloemendal, H. In vitro filament-like formation upon interaction between lens β -crystallin and β L-crystallin promoted by stress. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2000;41:3893-3897.
- [18] Azzam, N. Levanon, D. and Dovrat, A. Effects of UV-A Irradiation on lens morphology and optics. *Exp. Gerontol.* 2004; 39:139-146.
- [19] Weinreb, O. Van Rijk, A.F. Steely, H.T. Dovrat, A. and Bloemendal, H. Analysis of UV-A related alterations upon aging of eye lens proteins by mini two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. *Ophthalmic Res.* 2000; 32:195 - 204.
- [20] Weinreb, O. Dovrat, A. Dunia, I. Benedetti, E.L. Bloemendal, H. UV-A-related alterations of young and adult lens water-insoluble β -crystallin, plasma membranous and cytoskeletal proteins. *Eurp. J. Biochem.* 2001;268:536-543.
- [21] Weinreb, O. Van Boekel, M.A.M. Dovrat, A. and Bloemendal, Effect of UV-A light on the chaperone-like properties of young and old lens β -crystallin. *Invest. Ophthalmol. & Vis. Sci.* 2000;41:191-198.
- [22] Hiller R, Kahn HA. Senile cataract extraction and diabetes. *Br J. Ophthalmol.* 1976;60:283-286.
- [23] Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes: Two population studies. *Am J Ophthalmol.* 1981;91:381-395.
- [24] Crabbe, M. J. C., Goode, D. Aldose reductase: A window to treat diabetic complications? *Prog. Retin. Eye Res.* 1998; 17: 313-383
- [25] Lee, A., W., Mossine, V., Ortworth, B., J. The relative ability of glucose and ascorbate to glycate and crosslink lens proteins in vitro. *Exp. Eye Res.* 1998;67: 95-104.
- [26] Swamy, M., S., Abraham, A., Abraham, C., E. Glycation of human lens proteins. Preferential glycation of A subunits. *Exp. Eye Res.* 1992;54: 337-345.
- [27] Sasaki H, Jonasson F, Shui YB, Kojima M, Ono M, Katoh N, Cheng HM, Takahashi N, Sasaki K. High prevalence of nuclear cataract in the population of tropical and subtropical areas. *Dev Ophthalmol.* 2002; 35: 60-9.
- [28] Scott JA. A finite element model of heat transport in the human eye. *Physics in Medicine & Biology* 1988; 33:227-241
- [29] Okuno T. Thermal effect of infra-red radiation on the eye: A study based on a model. *Ann. Occup. Hyg.* 1990; 35:1-12.
- [30] Okuno T. Thermal effect of visible light and infra-red radiation (i.r.-A, i.r.-B and i.r.-C) on the eye: Study of infra-red cataract based on a model. *Ann. Occup. Hyg.* 1993; 38:351-359.
- [31] Sharon N, Bar-Yoseph PZ, Bormusov E, Dovrat A. Simulation of heat exposure and damage to the eye lens in a neighborhood bakery. *Exp. Eye Res.* 2008 accepted for publication
- [32] Dovrat A, Sivak JG, Gershon D Novel approach to monitoring lens function

- during organ culture. *Lens Research*. 1986; 3:207-215.
- [33] Sivak JG, Gershon D, Dovrat A, Weerheim J, Computer assisted scanning laser monitor of optical quality of the excised crystalline lens. *Vision Res*. 1986; 26:1873-1879.
- [34] Sheeham D, Hrapchak B, Lead method for demonstration of ATPase. In: D. Sheeham, Editor, *Theory and Practice of Histotechnology*, Battelle Press, Columbus, OH 1980; p. 302.
- [35] Miranda MN. The geographic factor in the onset of presbyopia. *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1979;77:603-621
- [36] Glasser A Campbell MC. Biometric optical and physical changes in the isolated human crystalline lens with age in relation to presbyopia. *Vision Res*. 1999;39(11):1991-2015
- [37] Tseng SH, Tang MJ. Na,K-ATPase in lens epithelia from patients with senile cataracts. *J Formos Med Assoc*. 1999; 98(9):627-32.
- [38] Delamere NA. Regulation of Na,K-ATPase function in the lens. *J Exp Zool A Comp Exp Biol*. 2003;300(1):25-9.
- [39] Horwitz, J. β -Crystallin can function as a molecular chaperone. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1992; **89**:10449-10453
- [40] Horwitz J. Alpha-crystallin. *Exp. Eye Res*. 2003;76(2):145-53
- [41] Akerfelt M, Trouillet D, Mezger V, Sistonen L. Heat shock factors at a crossroad between stress and development. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:15-27.
- [42] Yao K, Rao H, Wu R, Tang X, Xu W. Expression of Hsp70 and Hsp27 in lens epithelial cells in contused eye of rat modulated by thermotolerance or quercetin. *Mol Vis*. 2006; 12: 445-450.
- [43] Derham BK, Ellory JC, Bron AJ, Harding JJ. The molecular chaperone alpha-crystallin incorporated into red cell ghosts protects membrane Na/K-ATPase against glycation and oxidative stress. *Eur J Biochem*. 2003;270(12):2605-11.
- [44] Roy D. Spector A. Absence of low-molecular-weight alpha crystallin in nuclear region of old human lenses. *Proc. Nat. Acad. Sci*. 1976;73(10):3484-7
- [45] Heys KR. Friedrich MG. Truscott RJ. Presbyopia and heat: changes associated with aging of the human lens suggest a functional role for the small heat shock protein, alpha-crystallin, in maintaining lens flexibility. *Aging Cell* 2007;**6**: 807-815
- [46] Rao PV. Huang QL. Horwitz J. Zigler JS Jr. Evidence that alpha-crystallin prevents non-specific protein aggregation in the intact eye lens. *Biochim. Biophys. Acta*. 1995;1245(3):439-447.

Резюме

ВОЗМОЖНОСТЬ УВЕЛИЧЕНИЯ РИСКА СТАРЕНИЯ ГЛАЗНОЙ ЛИНЗЫ ПРИ ВЛИЯНИИ ВЫСОКИХ ТЕМПЕРАТУР НА РАБОЧИХ МЕСТАХ, ТАКИХ КАК СТЕКОЛЬНЫЙ ЗАВОД, ПЕКАРНЯ.

Эльвира Бормусова, Наоми Амир-Шарон, Аува Доврат

Цель: Катаракта (потеря прозрачности линзы) являются главной причиной слепоты в стареющем населении. Клинические наблюдения указали связь между высокой температурой и катарактой. Много рабочих подвержены высоким температурам в пекарнях и на стекольных фабриках. Наша цель состояла в том, чтобы исследовать механизмы, вовлеченные в повреждение высокой температурой на таких рабочих местах в линзе глаза.

Методы: Бычьи линзы были помещены в особенно разработанные контейнеры культуры для инкубации 2, 8, 11 и 14 дней. 160 линз использовались в исследовании, 20 линз для каждого опыта и 20 линз для контроля. Линзы были подвергнуты нагреванию при 39.5°C (пекар-

ня) и 37.8°C (стекольный завод). Используя уникальный лазерный прибор, оптическое качество линз ежедневно оценивалось весь инкубационный период. В конце инкубации линзы были проанализированы и сфотографированы с помощью инвертета микроскопа, эпителиальный монослой был снят на предметное стекло использовался для гистохимического анализа АТФ-азной активности клеток.

Результаты: Интактные линзы подвергнутые ежедневно в условиях культуры нагреванию 37.8 °C на 75 мин. показывают увеличению в объеме эпителиальных клеток линзы и увеличение АТФ-азной активности. Хрусталики, подвергнутые 39.5 °C на 60 мин., 120 мин. в день в течение 2 дней, 120 мин. в день в течение 3 дневного воздействия показало повреждение эпителиальных клеток и уменьшение АТФ-азной активности.

Выводы: Наши результаты указывают, что вызванное высокой температурой повреждение хрусталика зависит от температуры и времени воздействия. Линзы, подвергнутые 37.8 °C, как на стекольном заводе, среагировали на напряжение повышением АТФ-азной деятельности. Хрусталики, подвергнутые 39.5 °C - уменьшением АТФ-азной активности. Ущерб был большим, когда время экспозиции было более длинным.

Ключевые слова: хрусталик, катаракта, здоровье работающих

Резюме

МОЖЛИВІСТЬ ЗБІЛЬШЕННЯ РИСКУ СТАРІННЯ ОЧНОЇ ЛІНЗИ ПРИ ВПЛИВІ ВИСОКИХ ТЕМПЕРАТУР НА РОБОЧИХ МІСЦЯХ, ТАКИХ ЯК СКЛЯНИЙ ЗАВОД, ПЕКАРНЯ

Ельвіра Бормусова, Наомі Амір-Шарон, Аува Доврат

Мета: Катаракта (втрата прозорості лінзи) є головною причиною сліпоти в старіючому населенні. Клінічні спостереження вказали зв'язок між високою температурою і катарактою. Бага-

то робочих схильні до високих температур в пекарнях і на скляних фабриках. Наша мета полягала в тому, щоб досліджувати механізми, залучені в пошкодження високою температурою на таких робочих місцях в лінзі ока.

Методи: Бичачі лінзи були поміщені в особливо розроблені контейнери культури для інкубації 2, 8, 11 і 14 днів. 160 лінз використовувалися в дослідженні, 20 лінз для кожного досліду і 20 лінз для контролю. Лінзи були піддані нагріванню при 39.5 °C (пекарня) і 37.8 °C (скляний завод). Використовуючи унікальний лазерний прилад, оптична якість лінз щодня оцінювалася весь інкубаційний період. В кінці інкубації лінзи були проаналізовані і сфотографовані за допомогою інвертета-мікроскопа, епітеліальний моношар був знятий на предметне скло та використовувався для гістохімічного аналізу АТФ-азної активності кліток.

Результати: Інтактні лінзи піддані щодня в умовах культури нагріванню 37.8 °C на 75 мин. показують збільшення в об'ємі епітеліальних кліток лінзи і збільшення АТФ-азної активності. Кристалики, піддані 39.5°C на 60 мин., 120 мин. у день протягом 2 днів, 120 мин. в день протягом 3 денної дії показали пошкодження епітеліальних кліток і зменшення АТФ-азної активності.

Виводи: Наші результати вказують, що викликане високою температурою пошкодження кристалика залежить від температури і часу дії. Лінзи, піддані 37.8 °C, як на скляному заводі, зреагували на напругу підвищенням АТФ-азної діяльності. Кристалики, піддані 39.5 °C - зменшенням АТФ-азної активності. Пошкодження зростало з ростом часу експозиції.

Ключові слова: хрусталик, катаракта, здоров'я працюючих

*Впервые поступила в редакцию 29.04.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-006.3

SUCCESSFUL RESECTION OF A RETROPERITONEAL GIANT SARCOMA: A CASE REPORT

Voronov Iosif A.¹, Bugaycov Sergey G.², Mashukov Artem A., Raciborsky Dmitry V.¹, Bilenko Aleksandr A.²

¹*Odessa Regional Oncological Center, Odessa, Ukraine*

²*Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine*

Key words: tumor, sarcoma

Successful surgical resection of a giant 38 kilogram retroperitoneal sarcoma was performed in a 52-year-old patient.

Soft-tissue sarcomas represent a heterogeneous group of rare tumors arising from the mesenchymal cells of the connective tissue. The diagnosis is frequently made later in the progress of the disease due to the absence of specific symptomatology. Surgery with total resection of the tumor is the treatment of choice, but is an option in only 38 to 75% of cases [1]. Successful operative resection can grant prolonged disease-free survival and cure for retroperitoneal sarcomas [2].

Approximately 15% of soft tissue sarcomas arise in the retroperitoneum. These neoplasms are locally aggressive and the only curative treatment is surgical resection "en-bloc". The main cause of mortality is locoregional recurrence. Five-year survival is 3-58%, depending on the histological subtype and grade and on the possibility of complete resection [3]. The most frequent clinical signs of retroperitoneal sarcomas are abdominal pain and the appearance of a mass upon self-examination or physical examination.

Case Report

A 52-year-old male with a palpable mass in the abdomen was admitted to Odessa Oncological Center's Department of Abdominal Surgery. The patient presented with constant pain in the mesogastric region, enlargement of the abdomen, palpable tumor, nausea, weakness, decreased appetite, and weight loss of 10 kg within the last month. These symptoms

lasted for three months and progressively worsened in the month before the patient was admitted to the hospital. Particularly, the patient experienced increasing abdominal pain and enlargement of the abdomen. CT scan of the abdomen was performed and a giant heterogeneous mass 285 x 207 mm was revealed in the abdomen and retroperitoneal space along with ascites. Also, retroperitoneal lymph nodes 5-8 mm in diameter were discovered on CT. A 17 mm hypodense area was also seen at the head of the pancreas.

The patient underwent a laparotomy. On exploration, 150 ml of ascitic fluid was found. A retroperitoneal tumor was revealed and described as movable, solid, lumpy, and dark blue in color, with necrotic areas. The tumor measured 46 x 35 x 25 cm and occupied the entire abdominal cavity. There were ingrowths of tumor into the posterior wall of the bladder, growing up to the intestine, colon, stomach, and front of the abdominal wall. The surface of the spleen and liver were not involved and there were no liver metastases. A retroperitoneal tumor was revealed as resectable. With technical difficulties, the tumor was separated from the organs. The tumor was separated from the colon, intestine, and front abdominal wall. We performed bladder resection of six centimeters of the posterior wall of the bladder. Resection of the posterior wall of the bladder was performed with further suturing.

On gross examination, the tumor was solid, heterogeneous, lumpy, dark blue colored, with necrotic regions, and weighing 38 kilograms with dimensions of 46 x 35 x



Figure 1. CT scan of abdomen: heterogeneous mass 285x207 mm.



Figure 2. 38 kilogram retroperitoneal tumor.

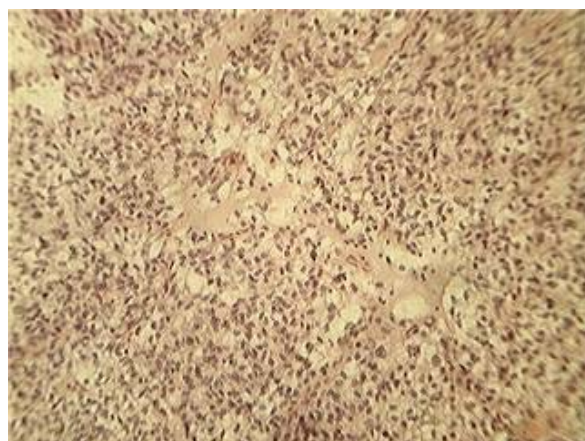


Figure 3. Low-differentiated epithelioid malignant sarcoma

25 cm (Figure 1). Histopathologic diagnosis was made as a low-differentiated epithelioid malignant sarcoma (Figure 2).

The patient was referred for adjuvant chemotherapy which was rejected. There

were no post operative complications and the patient has been doing very well for 4 months after surgery.

References

1. Joual A, Faik H, Rabii R, Hafiani M, Bennani S, el Mrini M, Benjelloun S. Retroperitoneal sarcoma: report of 6 cases. [Article in French]. Ann Urol (Paris). 2000 Jun;34(3):175-8.
2. Perez EA, Gutierrez JC, Moffat FL Jr, Franceschi D, Livingstone AS, Spector SA, Levi JU, Sleeman D, Koniaris LG. Retroperitoneal and truncal sarcomas: prognosis depends upon type not location. Ann Surg Oncol. 2007 Mar; 14(3):1114-22. Epub 2007 Jan 7.
3. Марнн-Gymez LM, Vega-Ruiz V, Garcna-Ureca MA, Navarro-Picero A, Calvo-Durбн A, Dnaz-Godoy A, de la Vega Olnas MC. Retroperitoneal sarcomas. Report of five new cases and review of the current situation. [Article in Spanish]. Cir Esp. 2007 Sep;82(3):172-6.

Резюме

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ УСПЕШНОЙ РЕЗЕКЦИИ ГИГАНТСКОЙ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ САРКОМЫ

Воронов И.А., Бугайков С.Г., Машуков А., Рациборский Д.В., Биленко А.А.

Описан клинический случай успешной хирургической резекции гигантской 38 килограммовой ретроперитонеальной саркомы у 52-летнего пациента.

Ключевые слова: опухоль, саркома

Резюме

ОПИС ВИПАДКУ УСПІШНОЇ РЕЗЕКЦІЇ ГИГАНТСЬКОЇ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ САРКОМИ

Воронів І.А., Бугайков С.Г., Машуков А., Рациборський Д.В., Біленко А.А.

Описаний клінічний випадок успішної хірургічної резекції гігантської 38 кілограмової ретроперитонеальної саркоми у 52-річного пацієнта.

Ключові слова: пухлина, саркома

Впервые поступила в редакцию 06.05.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 616.83-022-085.835+615.835

ПОЄДНАНЕ ВИКОРИСТАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ Й ПЛАЗМАФЕРЕЗУ В НЕЙРОІНФЕКТОЛОГІЇ

Саєнко Т.Є.¹, Борщов С.П.¹, Шейман Б.С.², Осачая О.І.³, Боярська А.М.³

¹ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського»

АМН України;

²ДУ «Інститут екогігієни й токсикології ім. Л.І. Медведя» МОЗ України;

³ДУ «Інститут гематології й трансфузіології» АМН України, м. Київ

Ключові слова: нейроінфекції, ендотоксикоз, токсикометричні параметри, озонотерапія, плазмаферез.

Актуальність

Доведено, що перебіг інфекційно-запальних уражень нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції в активній фазі захворювання супроводжується виникненням автоімунних реакцій та ендотоксемії тяжкого ступеня. Встановлено наявність достовірних кореляційних зв'язків між автоімунними реакціями та параметрами ендотоксемії в цієї категорії пацієнтів [1].

Вищевикладене дозволяє нам передбачити, що поєднане використання озонотерапії й плазмаферезу, які мають різні механізми детоксикаційних ефектів, повинно призвести до підвищення ефективності лікування хворих з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи.

Мета роботи: вивчення детоксикаційних ефектів поєданого використання озонотерапії та плазмаферезу в пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції.

Матеріали та методи

Під спостереженням наукових співробітників відділення інтенсивної терапії та детоксикації клініки ДУ «ІЕІХ АМНУ» перебувало 15 пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції. Вік хворих складав від 18 до 57 років. З них 9 осіб було жіночої статі (60 %); 6 – чоловічої (40 %).

Хворим був проведений курс се-

ансів плазмаферезу (обмінного й мембранного) в поєднанні з процедурами озонотерапії. Курс плазмаферезів складався з 4-5 процедур обмінного плазмаферезу, які проводили через 24-48 годин, та 1-2 сеансів мембранного. Мембранний плазмаферез здійснювали наприкінці курсу лікування на апараті «Гемофенікс» з використанням плазмофільтрів «Роса» (Росія).

У всіх хворих була застосована методика малооб'ємного плазмаферезу з ексфузією до 10-40 % об'єму циркулюючої плазми (ОЦП) за процедуру. Плазмозаміщення проводили ізотонічним розчином хлориду натрію. Гіпокоагуляційна підготовка та підтримка забезпечувалась введенням гепарину та глюгіциру (при апаратному плазмаферезі).

Процедури озонотерапії проводили за допомогою апарату «Озон УМ-80» (Інститут озонотерапії та медобладнання, м. Харків, Україна). Озонотерапія включала дві лікувальні технології: інфузію озонованого фізіологічного розчину хлориду натрію (ОФР) та автогемозонотерапію. Курс озонотерапії складався з 4-5 інфузій ОФР та 3-5 процедур автогемозонотерапії. Інфузії ОФР здійснювали після завершення сеансу обмінного плазмаферезу. Добова доза озону в кожного пацієнта не перевищувала 3 мг/л [2].

Детоксикаційні ефекти поєданого використання озонотерапії й плазмаферезу в пацієнтів з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції вивчали за допомогою методу комплексної токсикометрії,

що включав дослідження різних параметрів ендотоксикозу (розміри молекул та частинок токсинів, потенціали пошкоджуючої активності, накопичення токсинів на токсиннесучих фракціях плазми крові тощо) [3, 4]. Токсикометричні дослідження проводили до початку та після завершення курсу лікування.

Результати

У хворих на початковому етапі лікування спостерігалось значне підвищення показників цитолітичної та автоімунної активності цільної плазми ($46,11 \pm 1,45\%$ та $52,25 \pm 1,93\%$ відповідно). При цьому, всі токсиннесучі фракції плазми крові демонстрували високі показники токсичності (ЦАЛ) та автоімунної активності (АА), рівень яких відповідав тяжкому ступеню. Найбільш виражені потенціали АА були у вільноциркулюючих ендотоксинів ($57,85 \pm 1,84\%$). Переважне накопичення токсинів з цитолітичною активністю відбувалось на альбуміновій і вільноциркулюючій токсиннесучих фракціях плазми крові. Це вказує на провідну роль вільноциркулюючих токсинів у розвитку ендотоксикозу в даній категорії пацієнтів.

Встановлено, що цитолітична активність білкових (альбумінові й глобулінові білки) токсиннесучих фракцій та вільноциркулюючих токсинів була обумовлена переважним накопиченням на них токсинів з розмірами частинок 10-200 нм. АА токсиннесучих фракцій була обумовлена переважним накопиченням на них токсинів з розмірами частинок 10-200 нм та понад 200 нм. Характеристики основної мішені токсемії дозволяють обґрунтувати доцільність поєданого застосування обмінного й мембранного плазмаферезу з його селективними детоксикаційними властивостями щодо білок-асоційованих токсинів з частинками розміром понад 200 нм та озонотерапії, враховуючи різнопланові біофізичні ефекти озону. Детоксикаційні ефекти озонотерапії можуть бути реалізовані через оптимізацію мікросомальної системи гепатоцитів й посилення ниркової фільтрації [5].

Після проведеного курсу лікування у хворих з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції спостерігалось зниження цитолітичної (з $46,11 \pm 1,45\%$ до $42,71 \pm 0,88\%$) та АА плазми крові (з $52,25 \pm 1,93\%$ до $46,13 \pm 1,98\%$) в порівнянні з вихідними величинами ($p < 0,05$), що вказує на зменшення вираженості токсемії.

Висновки

Отримані попередні результати щодо поєданого використання озонотерапії й плазмаферезу в комплексному лікуванні хворих з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції, перебіг якої супроводжується виникненням автоімунних реакцій та ендотоксемії тяжкого ступеня. Результати свідчать про детоксикаційні ефекти цих методів, що обґрунтовує доцільність проведення подальших досліджень щодо вивчення впливу озонотерапії й плазмаферезу на перебіг захворювання в цілому та стан імунної системи, зокрема, в даній категорії пацієнтів.

Література

1. Саєнко Т.Є. Автоімунні реакції в осіб з інфекційно-запальними ураженнями нервової системи на фоні герпесвірусної інфекції // Буковинський медичний вісник. – 2010. – Т. 14, № 2 (54). – С. 84-89.
2. Тондій Л.Д., Ганічев В.В. Методики озонотерапії/ Метод. рекомендації., К.: 2001. – 35 с.
3. Проданчук М.Г., Шейман Б.С., Осадча О.І., Волошина Н.О. "Спосіб вибору методу детоксикаційної терапії". Патент України № 74280, 15.11.2005 р.
4. Шейман Б.С. Диференціально-діагностичні ознаки визначення схеми детоксикаційної терапії у хворих з різною патологією / Б.С. Шейман, О.І. Осадча, К.Г. Козинец // Лабораторна діагностика. – 1999. – №4 (10). – С. 11-13.
5. Алехина С.П. Озонотерапия: клини-

ческие и экспериментальные аспекты / С.П. Алехина, Т.Г. Щербатюк – Н. Новгород: Изд-во «Литера», 2003. – 240 с.

Резюме

**СОВМЕЩЕНО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ОЗОНОТЕРАПИИ И ПЛАЗМАФЕРЕЗА В
НЕЙРОИНФЕКТОЛОГИИ**

*Саенко Т.Е., Борщов С.П., Шейман
Б.С., Осачая О.И., Боярская А.М.*

У пациентов с инфекционно воспалительными поражениями нервной системы на фоне герпесвирусной инфекции с помощью метода комплексной токсикометрии изучены динамика показателей эндотоксикоза при проведении комплексного лечения с использованием озонотерапии и плазмафереза. Сделаны предварительные выводы относительно детоксикационных эффектов этой терапии у больных с нейроинфекциями.

Ключевые слова: нейроинфекции, эндотоксикоз, токсикометрические параметры, озонотерапия, плазмаферез.

Summary

**COMPLEX USE OF OZONOTHERAPY AND
PLASMAPHERESIS IN
NEUROINFECTOLOGY**

*Sayenko T., Borshchov S., Sheiman B.,
Osachaya O., Boyarska A.*

The endotoxycosis indices dynamics before and after the complex treatment procedures including ozonotherapy and plasmapheresis for the patients with the infectious and inflammatory disorders of nervous system with the background of herpes virus infection were analyzed via the complex toxicometry method. The preliminary conclusions about the detoxic effects of this therapy for patients with neuroinfections were made.

Keywords: neuroinfection, endotoxycosis, toxicometry parameters, ozonotherapy, plasmapheresis.

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании
редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 616-092.18-008.9:661.171

**ВИЗНАЧЕННЯ ПРИХОВАНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА АЛЕРГЕННИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ КСЕНОБІОТИКІВ ІНТЕГРАТИВНИМИ
БІОФІЗИЧНИМИ МЕТОДАМИ**

*Сіренко О.В., Жуков В.І. *, Карамушко І.В. **, Кабардинська Н.Д. ***

Харківська медична академія післядипломної освіти.

** - Харківський національний медичний університет.*

*** - Харківська міська лікарня №2, відділення гострих отруєнь*

Ключові слова: інтегративні біофізичні методи, біохемілюмінесценція, фосфоресценція, вільнорадикальне окиснення, перекисне окиснення ліпідів, інтоксикація

Вступ

В умовах щоденного впливу на організм людини численних токсичних чинників навколишнього середовища актуальним є удосконалення діагностичних заходів, у тому числі таких, які дозволяють реєструвати донозологічні порушення оптимального стану гомеостатичної функції та здатності до адап-

тації. Будь-який зсув динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму, викликаний дією хімічних патогенів, призводить до порушень зв'язку компонентів сироватки крові, яка є складним біоколоїдом [2], тому визначення метаболічної активності цього біоматеріалу є інформативним способом оцінки характеру впливу ксенобіо-

тиків на великі контингенти населення, що контактує зі шкідливими факторами навколишнього середовища або під час планових медичних оглядів.

Аналіз наукової літератури виявив, що інтегративні біофізичні методи досліджень метаболічних процесів в організмі, до яких відноситься біохемілюмінесценція (БХЛ) та фосфоресценція (ФР), майже не використовуються у профілактичній медицині [1, 4]. Метою розробки способів була можливість доклінічної діагностики прихованої інтоксикації організму та визначення сенсibilізуючих властивостей ксенобіотиків шляхом оцінки впливу агресивних чинників та їх метаболітів на ліпідні і білкові компоненти сироватки крові, стан яких віддзеркалює активність вільнорадикального окиснення (ВРО) та процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) [1].

Матеріали та методи

Метаболічну активність сироватки крові оцінювали, реєструючи інтенсивність спалаху індукованої БХЛ, кінетику реакції та показники інтенсифікації фосфоресценції зразку сироватки крові, після чого порівнювали отримані результати з контрольними значеннями. Досліджували зразки сироватки крові 156 працівників шкідливих виробництв, які контактують з різними найменуваннями складних органічних сумішей на основі поліетиленгліколів, використовували вітчизняний біохемілюмінометр БХЛМЦ 1-01, фіксували показники спонтанної та індукованої H_2O_2 БХЛ сироватки крові обстежуваних. Для оцінки ФР використовували люмінесцентний комплекс, який складається з фосфороскопу, ртутної лампи, яка генерує світло оптичного діапазону та спектрофотометру (СФ-4) [3]. Динаміку метаболічної активності сироватки крові оцінювали, реєструючи інтенсивність світіння зразків на різних хвилях збудження, так як інтенсифікація процесу відбувається при наявності молекул білків та ліпопротеїдів у триплетному

стані, які висвітлюють фотон енергії при падінні збудження у відсутності світла оптичного діапазону [3]. Контролем були зразки сироватки крові робітників інженерно-технічної групи, які не мали контакту з органічними сумішами, вимірювання проводили з використанням лічильнику СБС-2. Для визначення наявності у досліджуваних речовин сенсibilізуючих властивостей використовували дані щодо постійних для кожної тканини (у тому числі, імунокомпетентних клітин), рівнів спонтанного над слабого світіння, які приймалися за контрольні значення [4].

Результати та їх обговорення

Встановлено, що показники фосфоресценції сироватки крові працівників виробництва були вірогідно вище контрольних значень, що обумовлене підвищенням метаболічної активності сироватки крові (наявністю білків та ліпопротеїдів у конформаційному стані) [5]. Отримані дані добре співвідносяться з результатами БХЛ, показники якої у групах робітників перевищували контрольні у середньому на 515-719 імп/с та характеризувалися більш крутою і високою амплітудою першого підйому хемілюмінесценції. Хемілюмінограми групи ІТР мали більш повільне та невизначене підвищення спалаху і наявність другої амплітуди, що обумовлене активацією захисних гомеостатичних механізмів у відповідь на компенсоване навантаження ксенобіотиками. У той же час, неспецифічне підвищення метаболічної активності сироватки крові у присутності агресивних хімічних чинників супроводжує декомпенсацію адаптаційних механізмів [2]. Дослідженням алергенних властивостей органічних сумішей з використанням інтегративних біофізичних методів встановлено чітку залежність ступеню сенсibilізації від стажу роботи на даному підприємстві (12-31 роки), у той час як рівні БХЛ працівників, які не мали постійного контакту з речовинами, майже не відрізнялися від контрольних.

Висновки

Таким чином, визначення метаболічної активності сироватки крові за допомогою біофізичних методів є інформативним, простим у виконанні та точним способом, що може застосовуватися під час обстеження великих контингентів людей, які зазнають дії шкідливих факторів навколишнього або виробничого середовища.

Література

1. Вовчук И.Л. Пептидгидролазная активность сыворотки крови женщин с онкологическими заболеваниями эндометрия / И.Л.Вовчук, А.Е.Дизик, С.С.Ануфриев и др. //Вопросы мед.химии. – 2001. - №1. – С. 21-27.
2. Гидранович А.В. Метаболическая активность гликолиза в сыворотке крови больных раком молочной железы /А.В.Гидранович //Новости хирургии. – Изд-во ВГМУ, Беларусь. – 2008. - №1. – С.25-29.
3. Пат. №2031400 РФ. Устройство для регистрации при комнатной температуре люминесценции биологических мембран /Абашин В.М., Сергиенко Н.Г., Жуков В.И., 1995, Бюл. №8.
4. Пат. №23939 України, МПК G01N 33/00; и 200701468. Спосіб визначення алергенних властивостей ксенобіотиків / О.В.Сіренко, В.І.Жуков; заявл. 12.02.2007; опубл. 11.06.2007, Бюл. №8.
5. Пат. №46608 України, МПК G01N 33/48; и 2009 07866. Спосіб доклінічної оцінки інтоксикації організму від впливу ксенобіотиків / О.В.Сіренко, В.І.Жуков, Е.О.Кучеренко; заявл. 27.07.2009; опубл. 25.12.2009, Бюл. № 24.

Резюме

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКРЫТОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И АЛЛЕРГЕННЫХ СВОЙСТВ КСЕНОБИОТИКОВ ИНТЕГРАТИВНИМИ БИОФИЗИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Сиренко О.В., Жуков В.И., Карамушко И.В., Кабарда Н.Д.

Определение метаболической активности сыворотки крови с помощью биофизических методов является информативным, простым в выполнении и точным методом, который может применяться во время обследования больших контингентов людей, испытывающих действие вредных факторов окружающей или производственной среды.

Ключевые слова: интегральные биофизические методы, биохемилюминесценция, фосфоресценция, свободнорадикальное окисление, перекисное окисление липидов, интоксикация

Summary

DETERMINATION OF THE HIDDEN INTOXICATION AND ALLERGEN XENOBIOTIC PROPERTIES BY INTEGRATIV BIOPHYSICAL METHODS

Sirenko O.V., Zhukov V.I., Karamushko I.V., Kabarda N.D.

Determination of metabolic activity of blood whey by biophysical methods is informing, simple in implementation and accurate method. He can be used during the inspection of large contingents of people, for testing the harmful action of environment and occupational factors.

Keywords: integral biophysical methods, biochemyluminescence, phosphorescence, free-radical oxidization, lipid peroxidation, intoxication

*Впервые поступила в редакцию 16.06.2010 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

Новости медицины и биологии

**Разработана новая технология
расшифровки “надгеномной”
информации**

Ученые разработали новую технологию расшифровки эпигенетической информации - “надстроек” хромосомной ДНК, которые не определяются традиционными методами, однако оказывают существенное влияние на реализацию записанных в ДНК данных. Работа исследователей из компании Pacific Biosciences опубликована в журнале *Nature Methods*.

Наука эпигенетика начала активно развиваться в конце прошлого столетия, когда ученые начали понимать, что наследственная информация заложена не только в самой последовательности ДНК, но также в определенных модификациях отдельных “букв” - нуклеотидов. Например, добавление метильной группы - CH_3 - часто приводит к инактивации модифицированного участка ДНК.

До сих пор у исследователей не было “поточкового” метода работы с эпигеномом - измененные нуклеотиды отыскивались фактически вручную. Наиболее распространенная технология поиска метильных групп, например, заключалась в следующем: образцы ДНК химически модифицировались так, что неметилированные нуклеотиды (конкретно - цитозин) превращались в другой тип нуклеотидов - урацил. В норме ДНК не содержит цитозин, поэтому после определения последовательности исследователи могли узнать, какие цитозины содержат метильную группу, а какие - нет. Однако этот способ имеет несколько серьезных недостатков - во-первых, он весьма затратен и требует времени, во-вторых, не позволяет находить метилированные аденины (такая модификация очень распространена, например, у бактерий), а в-третьих, химическая обработка повреждает ДНК и снижает точность расшифровки.

Авторы новой работы предложили

News of medicine and biology

принципиально иной способ поиска эпигенетических модификаций. Он основан на использовании флуоресцентных меток - в ходе определения фермент ДНК-полимераза создает копию изучаемой цепи ДНК из находящихся в реакционной смеси нуклеотидов, к которым присоединены флуоресцентные “довески”. Каждый из четырех нуклеотидов, входящих в состав ДНК (аденин, цитозин, гуанин и тимин), флуоресцирует собственным цветом, поэтому ученые могут определить последовательность новосинтезированной нити ДНК при помощи специального сканера. О наличии метилированных нуклеотидов ученые судят по изменению времени следующей вспышки, означающей, что фермент включил в цепь очередной нуклеотид.

Новая технология позволяет очень быстро определять, какие нуклеотиды в ДНК несут метильную группу. Однако пока исследователи смогли приспособить методику не для всех типов метилирования, и, кроме того, она не позволяет определять наличие метилирования на длинных отрезках ДНК - лучше всего технология работает для фрагментов длиной менее тысячи нуклеотидов. Для того чтобы получить полногеномную карту метилирования, ученым в качестве “исходного материала” необходимо иметь отрезки ДНК длиной от восьми до десяти тысяч нуклеотидов.

В обозримом будущем специалисты намерены устранить недостатки своего метода. Тем не менее, компания Pacific Biosciences планирует начать выпуск приборов, определяющих последовательность ДНК при помощи новой технологии, уже в 2010 году, а в 2011 году исследователи рассчитывают запустить линию приборов, которые могли бы определять наличие метильных групп.

В настоящее время ученые, занимающиеся эпигенетикой, показали, что из-

менение надгеномных модификаций чрезвычайно важно для протекания многих важных процессов в организме, в частности при развитии рака. Помимо модификаций ДНК эпигенетические изменения затрагивают белки, связанные с нуклеиновыми кислотами.

Источник : Nature Methods.

Ученые доказали прелесть жизни после 50 лет

Ученые провели масштабное исследование, результаты которого указывают, что люди старше 50 лет более довольны жизнью по сравнению с молодыми. Итоги эксперимента описаны в статье в журнале *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Коротко о работе пишет портал ScienceNOW.

Авторы исследования разработали собственную методику оценки степени удовлетворенности людей своей жизнью, так как существующие способы, по их мнению, недостаточно хороши. Стандартная технология подобных исследований подразумевает прямые вопросы о благополучии. По мнению ученых, при таком подходе респонденты должны принимать множество сложных решений - например, определять, по сравнению с кем они оценивают свое состояние. Очевидно, что два человека, один из которых сравнивает себя, например, с Биллом Гейтсом, а второй - с жителем бедной африканской страны, по-разному оценят собственное благополучие, даже если обстоятельства их жизни сходны.

Исследователи предлагали респондентам ответить на вопросы, касающиеся их ощущений в день, предшествующий опросу. При помощи компании Gallup, которая специализируется на проведении телефонных опросов, ученые получили информацию от более чем 350 тысяч жителей США.

Проанализировав собранные ответы, специалисты пришли к выводу, что ощущение благополучия непрерывно уменьшается в период от 20 до 50 лет, а затем начинает постепенно нарастать.

Чувству печали примерно одинаково подвержены люди всех возрастных групп, но большинство других отрицательных эмоций притупляется с годами. Чувство тревоги также уменьшается после 50 лет, хотя до этого возраста его интенсивность почти не меняется. Ощущение стресса, максимальное в 20 лет, постепенно падает до 50 лет и затем начинает уменьшаться очень быстро.

Полученная эмоциональная картина была примерно одинаковой для мужчин и женщин, хотя представительницы прекрасного пола всех возрастов в среднем больше волнуются, испытывают больший стресс и острее ощущают печаль. При этом на прямой вопрос об ощущении благополучия женщины значительно чаще мужчин отвечали, что у них все хорошо.

Исследователи проверили, не связаны ли результаты опроса с социальным положением респондентов - например, отсутствием у них работы или совместным проживанием вместе с детьми - и не нашли значимой корреляции.

Одна из коллег авторов новой работы предложила следующее объяснение полученным результатам: по ее мнению, пожилые люди умеют значительно лучше контролировать свои эмоции и не "расходуют" их на незначимые переживания.

Источник: lenta.ru

Испытания ядерного оружия помогли вычислить скорость восстановления сердечной мышцы

Исследователи из Швеции установили скорость регенерации клеток сердечной мышцы (кардиомиоцитов), сообщает журнал Nature. В своей работе ученые из Каролинского института (Karolinska Institutet) в Стокгольме использовали модификацию метода радиоуглеродного датирования, который основан на измерении содержания радиоактивных изотопов углерода в исследуемом материале.

Большая часть надземных испыта-

ний ядерного оружия, вследствие которых образуются радиоактивные изотопы углерода, проводилась в мире в период с 1955 по 1963 год. Однако у людей, родившихся до 1955 года, содержание таких изотопов в ДНК клеток сердечной мышцы было выше, чем ожидалось. Исходя из этих данных, ученые сделали вывод о том, что исследуемые кардиомиоциты появились уже после рождения человека.

Используя метод математического моделирования, исследователи установили, что в возрасте 25 лет у человека обновляется примерно один процент кардиомиоцитов в год, к 75 годам скорость регенерации сокращается вдвое. Сердце 50-летнего человека содержит более половины первоначальных клеток. В дальнейшем ученые планируют исследовать регенерацию клеток в сердечной мышце после инфаркта. Они полагают, что после повреждения кардиомиоциты могут восстанавливаться быстрее.

Источник: Karolinska Institutet

Самое значительное событие в лечении гипертензии за последние полвека

В декабре 2009 года британские кардиологи впервые провели операцию, позволяющую излечить пациента от гипертонической болезни. Первым, кто был прооперирован по новой методике, стал мужчина 68 лет. Кроме гипертензии Энтони Генри страдает диабетом, тромбофлебитом и имеет один инсульт в анамнезе. Все время проведения операции, которая длилась около часа, больной находился в сознании и поддерживал беседу с оперирующими его врачами. После окончания операции медперсонал проводил наблюдение за состоянием Энтони Генри в течение суток, как считают медики, в дальнейшем пациентов будут выписывать сразу после операции. Однако для этого необходимо собрать больше сведений о периоде реабилитации.

В ходе предварительных исследований врачи рассматривали механизмы возникновения гипертензии и, в частности, роль почек в этих механизмах. Так, известно, что ренин, который является предшественником ангиотензина I, вырабатывается почками под действием простагландинов, регулируемых калликреин-кининовой системой. При этом возбуждение симпатических нервов почек приводит к активации калликреин-кининовой системы и, как следствие, повышению концентрации ангиотензина I. Ангиотензин I, в свою очередь, под действием АПФ превращается в активный вазоконстриктор ангиотензин II, что и способствует повышению артериального давления.

Суть нового метода лечения гипертонии заключается во введении в кровеносный сосуд специального прибора и прижигания электрическим током почечного симпатического нерва. Абляция почечного симпатического нерва (именно так звучит правильное название операции) угнетает прохождение импульса, предотвращая запуск калликреин-кининовой системы, препятствует повышению артериального давления и, как следствие, снижает риск развития инсульта, инфаркта и нарушения функции почек.

По предварительным предположениям врачей, результат после операции проявляется в полную силу через 3 месяца.

На сегодняшний день 10% пациентов, страдающих гипертонией, не могут удерживать уровень артериального давления в норме с помощью антигипертензивных препаратов, вследствие их неэффективности либо непереносимости входящих в их состав компонентов. Лечение гипертонии с помощью операции даст надежду таким пациентам и, кроме того, позволит избежать назначения лекарственных средств, прием которых, как правило, длится всю жизнь.

Источник: piluli.kharkov.ua

Анонс

Announce

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
УКРАИНСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ МЕДИЦИНЫ ТРАНСПОРТА
КОМИТЕТ ПО ВОПРОСАМ ГИГИЕНИЧЕСКОГО РЕГЛАМЕНТИРОВАНИЯ
УКРАИНСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ТОКСИКОЛОГОВ**



**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ
“НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ”**

II Школа токсикологов

15 - 17 СЕНТЯБРЯ 2010 ГОДА, ОДЕССА

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ ШКОЛЫ И ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМАТИКЕ СИМПОЗИУМА:

- Химическая безопасность в современном мире
- Актуальные проблемы промышленной, транспортной, сельскохозяйственной, военной и других разделов современной токсикологии
- Нанотоксикология;
- Токсикогеномика;
- Биохимическая токсикология;
- Токсикология микроэлементов и металломика;
- Токсикология полимеров;
- Клиническая токсикология (диагностика интоксикаций, эпидемиология острых и хронических отравлений, антидотная терапия, специфика отравлений у детей);
- Эфферентная терапия при эндо- и экзогенных интоксикациях
- Экологическая токсикология;
- Проблемы гигиенического нормирования и регламентации применения химических веществ и их комплексов;
- Токсикология чрезвычайных ситуаций (стратегия и тактика организации медицинской помощи при работе в условиях неидентифицированного химического агента, клиничко-лабораторная диагностика, детоксикационная терапия);
- Новые методы в токсикологии.

Организационный комитет:

Председатель: **И.М. Трахтенберг**, ак. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, д.мед.н., проф.

Сопредседатели: **Н.Г. Проданчук**, чл.-корр. НАМН Украины, д.мед.н., проф.

Л.М. Шафран, д.мед.н., проф.

Б.С. Шейман, д.мед.н.

Члены оргкомитета:

М.Ю. Антамонов, д.б.н., проф.;

В.П. Антонович, д.х.н., проф.;

Э.Н. Билецкая, д.м.н., проф.;

Л.И. Власик, д.м.н., проф.;

М.Р. Гжегоцкий, чл.корр. НАМН Украины, д.м.н., проф.;

А.И. Гоженко, д.м.н., проф.;

И.В. Завгородний, д.м.н., проф.;

А.П. Кравчук, к.м.н.,

Б.П. Кузьминов, д.м.н.;

Д.О. Ластков, д.м.н., проф.;

С.П. Луговской, к.м.н.;

Н.В. Нагорная, д.м.н., проф.;

Л.А. Томашевская, д.б.н., проф.;

Б.М.Штабский, д.м.н., проф.

Секретариат:

Н.А. Бадюк, к.б.н.;

Д.В. Большой, к.б.н.;

Е.Г. Пыхтеева, к.х.н.;

М.Р. Копа;

Д.И. Леонова;

Н.А. Самохина;

Е.С. Стужук;

Е.В. Третьякова;

С.А. Фернандес де Ривес

ПРОГРАММА

15.09.2010 г.

10.00 -10.30 Открытие симпозиума

д.м.н., проф. **Шафран Л.М.**

Приветствия:

Председатель Южного научного центра НАН Украины, акад. НАН Украины д.х.н., проф. **Андронати С.А.**

Председатель школы, акад. АМН Украины, чл.-корр. НАН Украины, д.м.н., проф. **Трахтенберг И.М.**

Председатель Украинского научного общества токсикологов, чл.-корр. АМН Украины д.м.н., проф. **Проданчук Н.Г.**

10.30-12.00 Пленарные лекции

Председатели: чл.-корр. НАМН Украины Гжегоцкий М.Р., чл.-корр. НАМН Украины Проданчук Н.Г.

1. Трахтенберг И.М., ак. НАМН, чл.-корр. НАН Украины, Украина: «Приоритетные аспекты профилактической токсикологии: опыт прошлого, реалии настоящего», *30 мин.*
2. Проданчук Н.Г., чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф., Украина: «Новые направления в современной токсикологии», *30 мин.*
3. Штабский Б.М., д.м.н., проф., Израиль: «Теория и практика гигиенического нормирования ксенобиотиков: новые идеи и старые проблемы», *30 мин.*

12.00-12.15 Кофе-брейк

12.15-14.00 Пленарные лекции и доклады

Председатели: Шейман Б.С., д.м.н., Соседова Л.М., д.м.н.

4. Гжегоцкий М.Р., чл.-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф., Украина: «Проблема аварийных ПДК в токсикологии чрезвычайных ситуаций», *30 мин*
5. Шейман Б.С., д.м.н., Украина: «Актуальные проблемы клинической токсикологии в Украине», *30 мин*
6. Гоженко А.И., д.м.н., проф., Украина: «Особенности патогенеза поражения почек при нефротоксикозах», *20 мин.*
7. Соседова Л.М., д.м.н., Россия: «Научно-методические основы биомоделирования при нейроинтоксикациях», *20 мин.*
8. Половинкин Л.В., д.м.н., Белоруссия: «Основы гигиенической регламентации моно- и бициклических терпеновых соединений в воздухе рабочей зоны», *20 мин.*

14.00-15.00 Обед

15.00-18.00 Круглый стол: Современные проблемы металломики и токсикологии металлов

Председатели: ак. НАМНУ И.М. Трахтенберг, д.мед.н., проф. А.В. Скальный,

1. Скальный А.В., д.мед.н., проф., Глущенко Н.Н., Россия: «Токсичность наночастиц цинка и его биологические свойства», *30 мин*
2. Лубянова И.П., к.мед.н., Украина: «Современные представления о метаболизме железа с позиции профпатолога», *20 мин*
3. Луговской С.П., к.мед.н., Украина «Цитохимическая характеристика нарушений клеточного метаболизма под воздействием свинца на организм крыс и их роль в патогенезе свинцовой интоксикации», *20 мин.*
4. Дмитруха Н.М., к.биол.н., Украина, «Исследование иммунотоксических эффектов тяжелых металлов в условиях *in vitro*», *20 мин.*
5. Нагорная Н.В., д.мед.н., проф., Украина: «Биологическая роль макро- и микроэлементов в организме ребенка, диагностика дизэлементозов», *20 мин*

6. Короленко Т.К., к.мед.н., Краснокутская Л.М., к.мед.н., Украина: «Особенности кардиотоксического действия соединений тяжелых металлов — свинца, ртути и марганца — с учетом возрастных реакций организма», 15 мин.
7. Грабеклис А.Р., Нечипоренко С.П., Лакарова Е.В., Скальный А.В., Россия: "Изменения в элементном составе волос при производственном контакте с токсичными металлами", 15 мин.
8. Цуркан М.А., Украина: «Значение спектрального анализа волос в диагностике нарушений элементного гомеостаза и в оценке эффективности профилактических и лечебно-реабилитационных мероприятий», 15 мин
9. Большой Д.В., к.биол.н., Украина: «Методологические аспекты гигиенического нормирования тяжелых металлов», 15 мин
10. Пыхтеева Е.Г., к.хим.н., Украина: «Роль транспортных белков в реализации токсического действия тяжелых металлов», 15 мин
11. Губарь И.В., Украина, «Экспериментальное исследование влияния соединений тяжелых металлов (свинца, кадмия, ртути и марганца) на систему свертывания крови в условиях *in vitro*», 10 мин
12. Самохина Н.А., Украина: «Биохимические маркеры экспериментальных металлонефропатий», 10 мин
13. Колиев В.И., Украина: «Физиологические и токсикологические аспекты влияния ртути на эритроциты», 10 мин

Дискуссия (выступления в прениях 5 мин)

16.09.2010 г.

10.00-12.00 Пленарные лекции

Председатели: Шафран Л.М., д.мед.н., проф. Томашевская Л.А., д.биол.н., проф.

1. Шафран Л.М., д.м.н., проф., Украина: «Проблема апоптоза в современной токсикологии: механизмы, методы исследования, токсикологическая значимость», 30 мин
2. Антонович В.П., д.хим.н., проф., Украина: «Новые направления аналитической токсикологии», 30 мин
3. Антомонов М.Ю., д.биол.н., проф., Украина: «Информационные технологии в современной токсикологии», 30 мин
4. Власик Л.И. д.мед.н., проф., Украина: «Индивидуальная склонность к токсичным эффектам», 30 мин.

12.00-12.15 Кофе-брейк

12.15-14.00 Пленарные лекции и доклады

Председатели: Билецкая Э.Н., д.мед.н., проф., Ластков Д.О., д.мед.н., проф.,

5. Томашевская Л.А. д.биол.н., проф.: «Биологическое действие электромагнитных излучений на организм совместно с химическими факторами», 20 мин
6. Завгородний И.В., д.м.н., проф., Украина: «Проблема сочетанного действия микроклиматических и химических факторов в современной токсикологии», 20 мин
7. Билецкая Э.Н., д.мед.н., проф., Украина: «Биофилактика экологозависимых состояний у населения индустриальных регионов», 20 мин
8. Ластков Д.О., д.мед.н., проф., Украина: «Экотоксикологические аспекты оценки биологической ценности питьевой воды», 20 мин
9. Мокиенко А.В., д.м.н., Петренко Н.Ф. к.б.н., Украина: «Гормезис как фундаментальная биомедицинская парадигма в токсикологических исследованиях», 20 мин
10. Ткаченко Р.А., д.мед.н., Украина «Влияние разных видов анальгезии родов на параметры биологически активных веществ у рожениц им новорожденных», 10 мин

15.00-17.00 Круглый стол: Совершенствование системы химической безопасности в Украине, гармонизация с европейскими и другими международными требованиями

Председатели: к.мед.н. А.П. Кравчук, д.мед.н. Кузьминов Б.П.,

1. Кравчук А.П. к.м.н., Украина: «Гигиеническое нормирование опасных факторов в Украине: состояние и перспективы», 20 мин
2. Витер В.Ф., к.мед.н., Украина: «Национальная система химической безопасности и новое законодательство Европейского Союза», 20 мин.
3. Застенская И.А., к.мед.н., Белоруссия: «Потенциальная роль эпидемиологических исследований и биологического мониторинга в гигиеническом нормировании», 20 мин
4. Кузьминов Б.П., д.мед.н., Украина: «Первичная токсикологическая оценка при проведении государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы химических веществ», 20 мин
5. Тимошина Д.П., к.мед.н., Украина: «Показатели профессиональной и профессионально обусловленной заболеваемости в проблеме химической безопасности трудоспособного населения».

Дискуссия (выступления в прениях 5 мин)

17.09.2010 г.

10.00-14.00 Секция I: Эфферентная терапия экзо- и эндотоксикозов

Председатели: д.м.н. Б.С. Шейман, д.мед.н., проф. Гурьев С.Е.

1. Шейман Б.С. д.мед.н., Украина: «Токсикопротеомика, токсикометрия и детоксикационная терапия больных с тяжелыми отравлениями и заболеваниями химической этиологии», 25 мин
2. Гурьев С.Е., д.мед.н., проф., Украина: «Проблемы эффективной токсикологической помощи пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций», 20 мин
3. Матяш В.И. д.мед.н., Саенко Т.Е., к.мед.н., Украина: «Сочетанное использование озонотерапии и плазмафереза в нейроинфекции», 20 мин
4. Постернак Г.И., д.мед.н., Ткачева М.Ю., к.мед.н., Украина: «Гастроэнтеропротекция в медицине неотложных состояний», 10 мин
5. Курдиль Н.В., Украина: «Возрастные аспекты острых отравлений клонидином и особенности интенсивной терапии», 10 мин.
6. Волошина Н.А., к.мед.н., Украина: «Дозо-зависимые эффекты обменного плазмафереза и клинические аспекты его использования», 10 мин.
7. Осадчая О.И., к.мед.н., Украина: «Токсикопротеомика и воспалительные реакции у пациентов с эндо- и экзотоксикозами», 10 мин.

12.00-12.30 Кофе брейк

8. Штабский А.Б., М.Д., Израиль: «Морфологические критерии диагностической оценки профессиональной нефропатологии», 15 мин
9. Васильева Е.Г., Украина: «Особенности формирования эндотоксикоза и аутоиммунных реакций у больных с острой почечной недостаточностью и подходы к их коррекции», 10 мин
10. Хитрый Г.П., Кишко Р.М., Шевчук О.В., Украина: «Случай успешного лечения синдрома продолжительного сдавления», 10 мин
11. Кишко Р.М., к.мед.н., Хитрый Г.П., Шевчук О.В., Украина: «Место и роль экстракорпоральных методов детоксикации в лечении синдрома длительного сдавления», 15 мин
12. Рисухина Н.В., Украина: «Эндотоксикоз: новое в патогенезе и современные подходы к фармакотерапии», 15 мин
13. Шулипа Е.В., Украина: «Эндотоксикоз и математическое моделирование процесса распознавания этиопатогенетического фактора заболеваемости», 10 мин.

Дискуссия (выступления в прениях 5 мин)

10.00-14.00 Секция II: Эколого-гигиенические проблемы, применение альтернативных методов в профилактической токсикологии

Председатели: д.м.н., проф. Л.И. Власик, д.мед.н., проф. Завгородний И.В.,

1. Соболев Ю.А., к.мед.н., Белоруссия: «Оценка характера комбинированного действия некоторых химических веществ в опытах *in vivo* и *in vitro*», 15 мин
2. Андрусихина И.Н., к.б.н., Украина: «Перхлораты и щитовидная железа: известное и нерешенные проблемы (обзор литературы и собственные данные)», 15 мин
3. Vormusova E.A., Ph.D., Израиль: «Action of antioxidants on diabetic damage to bovine lenses in culture», 15 мин.
4. Сенченко Т.В., Украина: «Применение краткосрочных тестов для исследования мутагенной активности пестицидных препаратов», 15 мин
5. Болтина И.В. к.биол.н., Украина: «Применение культуры лимфоцитов периферической крови человека в токсикологических исследованиях», 15 мин
6. Потапов Е.А., Украина: «Методические подходы к моделированию *in vitro* влияния ксенобактериальных агентов на эпителий тонкого кишечника», 10 мин
7. Дроздова Е.В., к.мед.н., Белоруссия: «Prospects of application alternative the test-models for an estimation of sewage toxicity», 15 мин

12.00-12.30 Кофе брейк

8. Третьякова Е.В., Украина: «Биохимические маркеры токсичности продуктов горения полимерных материалов», 15 мин
9. Леонова Д.И., Украина: «Роль антипиренов в токсичности продуктов горения полимерных материалов», 15 мин
10. Ушков А.А. к.биол.н., Белоруссия: «Влияние фенантрена на некоторые метаболические процессы при длительном поступлении в организм» - 15 мин
11. Копа М.Р., Цымбалюк К.К., Леонова Д.И. Украина: «Определение эфиров фталевой кислоты в биообъектах методом хромато-масс-спектрометрии» - 15 мин
12. Цымбалюк К.К., Копа М.Р., Леонова Д.И., Украина: «Идентификация и количественное определение полициклических ароматических углеводородов продуктах термоокислительной деструкции полимерных материалов методом хромато-масс-спектрометрии», 15 мин
13. Стужук Е.С., Украина: «Разработка методики определения тяжелых металлов в продуктах горения полимерных материалов», 10 мин
14. Третьяков А.М., Украина: «Сравнительная токсиколого-гигиеническая характеристика современных лакокрасочных материалов», 15 мин
15. Нехорошкова Ю.В., Украина: «Экспериментальное изучение реакции симпатoadренальной системы на оксидативный и психоэмоциональный стресс при пожаре», 15 мин
16. Фернадес де Ривес С. А., Украина: «Минорные компоненты продуктов горения полимерных материалов: токсиколого-гигиеническая оценка», 15 мин

Дискуссия (выступления в прениях 5 мин)

14.00-15.00 Обед

15.00-17.00 Пленарное заседание.

Председатели: И.М. Трахтенберг, акад. НАМН Украины, Н.Г. Проданчук, чл.-корр. НАМН Украины, Л.М. Шафран, д.м.н., проф., Б.С. Шейман, д.м.н.

1. Дискуссия по тематике лекций и докладов
2. Принятие решения

Закрытие Симпозиума (2-й Школы токсикологов)

Материалы Симпозиума (Школы токсикологов) будут опубликованы в очередных выпусках журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины» (журнал включен в перечень научных изданий, рекомендованных ВАК Украины для печати работ по медицине и биологии).

Размещение участников и место проведения Симпозиума (Школы токсикологов): пансионат «Магнолия» по адресу: Французский бульвар, 63/65. Тел. (+38048) – 748-00-03.

Стоимость проживания в двухместном номере 230 грн/чел. в сутки (с питанием), в полулюксе – 520 грн/чел. в сутки.

Организационный взнос для участников – 100 грн.

Организационный взнос возможно перечислять на счет: Жовтневое отделение Одесского областного филиала Укрсоцбанка р/с 26001665205711 в ООФ АКБ УСБ, МФО 328016, ОКПО 01898233 С пометкой «На Школу токсикологов» или оплатить при регистрации.

Заявки на участие в Симпозиуме (Школе токсикологов) с регистрационной картой (форма прилагается) направлять в Секретариат Симпозиума по адресу: ул. Канатная, 92, 65039, Одесса, Украина или по e-mail: med_trans@ukr.net

Тел.: (+38048) – 728-01-47; факс: (+38048) – 726-47-93.

Представители Оргкомитета:

Большой Дмитрий Валериевич,
Пыхтеева Елена Гераклитовна

РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА (ЗАЯВКА НА УЧАСТИЕ)

в Международном Симпозиуме
“Новые направления в токсикологических исследованиях”
(2-я Школа токсикологов)

1. Фамилия, имя, отчество (полностью) _____

2. Название организации, должность _____

3. Ученая степень, звание _____

4. Почтовый адрес и e-mail для переписки _____

5. Контактный телефон, факс _____

6. Форма участия в работе Симпозиума (Школы):

- докладчик

- участник, слушатель

7. Необходимость бронирования гостиницы

- место в двухместном номере

- полулюкс

Дата _____ Подпись _____

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. К публикации принимаются статьи на русском, украинском и английском языках. Объем оригинальных статей до 15 страниц стандартного компьютерного набора, обзорных - до 20 страниц, включая список литературы, кратких сообщений - до 5 страниц.

2. Оформление статьи: код УДК, название, фамилия и инициалы авторов (инициалы располагаются после фамилии), организация, в которой была выполнена работа. (желательно указывать адрес электронной почты), ключевые слова. Реферат на английском и русском (украинском) языках после текста статьи — **обязательно!**

3. Структура статьи: введение; объекты, контингенты, методы исследования; результаты и их обсуждение; выводы; список цитируемой литературы (в порядке упоминания). Заголовки структурных ча-

стей выносятся на отдельную строку, к левому краю, полужирным шрифтом.

4. Список цитируемой литературы должен быть оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ 7.1-84. "БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ДОКУМЕНТА. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ И ПРАВИЛА СОСТАВЛЕНИЯ.", все сокращения должны отвечать требованиям ДСТУ 3582-97 "Скорочення слів в українській мові у бібліографічному описі. Загальні вимоги та правила".

5. Если статья, присланная для публикации, содержит материалы диссертационной работы, к ней должна прилагаться рецензия профильного специалиста. В случае отсутствия рецензии статья будет рецензирована членами научного редакционного совета.

6. Рукописи принимаются на рассмотрение редколлегии в электронном виде в

формате документов Microsoft Word (*.doc, *.rtf) (на носителях либо по электронной почте — journal-medtrans@rambler.ru). Рисунки, фотографии, схемы, графики могут быть встроены в текст статьи либо прилагаться в виде отдельных файлов растровой или векторной графики. Убедительная просьба не формировать рисунки из отдельных фреймов и текстовых блоков. Графические объекты в растровом формате должны иметь разрешение, достаточное для передачи всех значимых деталей изображения. Иллюстрации должны иметь сквозную нумерацию и подписи. Таблицы и диаграммы желательно сохранять в формате Microsoft Excel.

7. Данные в таблицах, тексте и иллюстрациях не должны дублировать друг друга (а тем более друг другу противоречить).

8. Редакция оставляет за собой право отклонить статью, если ее содержание или оформление не соответствуют требованиям для авторов или тематике журнала.

Пример оформления:

УДК

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ

Фамилии и инициалы авторов

Название учреждения, где выполнена работа, адрес, телефон, e-mail авторов

Введение:

Объекты, контингенты, методы исследования:

Результаты и их обсуждение:

Таблица 1.

Объемы перевозок опасных грузов по годам, тыс. т

Вид транспорта	2004	2005	2006	2007
Морской				
Железнодорожный				
Авиационный				



Рис. 1. Зависимость удельного пылеобразования (кг пыли / м³) и заболеваемости жителей придорожных деревень (сколиоз, случаев/год на 1000 жителей) от интенсивности движения гужевого транспорта (телег/час).

Выводы

Список цитируемой литературы (в порядке упоминания)

Реферат на русском (украинском) языке

Реферат на английском языке