ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-25124 от 27 июля 2006 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

123182, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1.

Телефон: +7 915 205 95 44

E-mail: mesmag2018@mail.ru

Официальный сайт журнала:
www.j-mes.ru

Зав. редакцией
Валентина Ивановна Легонькова

Переводчик *Л.Д. Шакина*
Графика и вёрстка
С.М. Мешкорудникова

По вопросам подписки обращаться в редакцию.

Подписка через интернет-каталоги:
www.akc.ru
www.pressa-rf.ru
www.press-med.ru

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 45101

Подписка на электронную версию журнала на сайтах
«Научной электронной библиотеки»:
www.elibrary.ru
Национальном цифровом ресурсе:
www.rucont.ru

Сдано в набор 09.09.19.
Подписано в печать 24.09.19.
Формат 60 × 88⅛. Печать офсетная.
Печ. л. 16,5. Усл. печ. л. 16,17.
Уч.-изд. л. 16,75. Тираж 500 экз.
Заказ 6202.

ISSN 2306-6326
Медицина экстремальных ситуаций. 2019. 21(3). С. 333–464.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели.

Отпечатано в типографии
ООО «Полиграфическая компания "ЭксПресс"»

Медицина экстремальных ситуаций

Научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 4 раза в год

Издаётся с 1999 года

Главный редактор В.В. УЙБА,
доктор мед. наук,
профессор (Москва)

Том 21 • № 3 • 2019

Журнал включён в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук и доктора наук по специальностям:
14.01.00 «Клиническая медицина»: 14.01.14 «Стоматология; 14.02.04 «Хирургия».
14.02.00 «Профилактическая медицина»: 14.02.01 «Гигиена»; 14.02.04 «Медицина труда».
14.03.00 «Медико-биологические науки»: 14.03.03 «Патологическая физиология»; 14.03.04 «Токсикология»; 14.03.06 «Фармакология, клиническая фармакология»; 14.03.08 «Авиационная, космическая и морская медицина»; 14.03.10 «Клиническая лабораторная диагностика»; 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия».

МОСКВА, 2019

FEDERAL
MEDICAL-BIOLOGICAL
AGENCY

Medicine of Extreme Situations

Bimonthly Journal

Since 1999

ADDRESS MANUSCRIPTS TO:

123182, Москва,
Волоколамское шоссе, д. 30, стр. 1.

Tel.: +7 915 205 95 44

E-mail: mesmag2018@mail.ru

Editor-in-Chief V.V. UYBA,
MD, PhD,DSc, Prof.(Moscow)

www.j-mes.ru

Volume 21 • N 3 • 2019

ISSN 2306-6326
Medicine of Extreme Situations.
2019. 21(3). С. 333–452 / 464.

MOSCOW, 2019

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Главный редактор В.В. УЙБА, д.м.н., профессор (Москва)
Заместитель главного редактора, председатель редакционного совета И.А. БЕРЗИН, д.м.н., профессор (Москва)
Заместитель председателя редакционного совета И.Б. УШАКОВ, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Научный редактор В.Н. КОМАРЕВЦЕВ, д.м.н., профессор (Москва)
Ответственный секретарь О.Ю. ЧИРКОВА (Москва)

В.К. АГАПОВ, д.м.н, профессор (Москва)
А.В. АКЛЕЕВ, д.м.н., профессор (Челябинск)
В.М. БАРАНОВ, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
АНДРЕС БУК, профессор (Германия, Вюрцбург)
А.Ю. БУШМАНОВ, д.м.н., профессор (Москва)
В.М. ГОВОРУН, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Н.А. ДАЙХЕС, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Л.А. ИЛЬИН, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Ю.В. ЛОБЗИН, д.м.н. ,профессор, академик РАН (Санкт-Петербург)
С.А. МАМОНОВ, к.э.н. (Москва)
ЖИЛЬБЕР МАССАР, профессор (Франция, Страсбург)
Ю.В. МИРОШНИКОВА, к.м.н. (Москва)
И.Г. МОСЯГИН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Я.А. НАКАТИС, д.м.н, профессор (Санкт-Петербург)
В.Р. РЕМБОВСКИЙ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
В.А. РОГОЖНИКОВ, д.м.н., профессор (Москва)
В.В. РОМАНОВ (Москва)
А.С. САМОЙЛОВ, д.м.н., профессор РАН (Москва)
В.И. СЕРГИЕНКО, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
А.П. СЕРЕДА, д.м.н (Москва)
А.В. ТРОИЦКИЙ, д.м.н, профессор (Москва)
Р.М. ХАИТОВ, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
А.В. ЧЕЧЕТКИН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А.В. БОГОМОЛОВ, д.т.н., профессор (Москва)
С.В. ДУДАРЕНКО, д.м.н, доцент (Санкт-Петербург)
Н.В. ЕФИМЕНКО, д.м.н., профессор (Пятигорск)
Н.И. ИЛЬИНА, д.м.н., профессор (Москва)
Е.В. КАЗАКЕВИЧ, д.м.н., профессор (Архангельск)
В.П. КАТУНЦЕВ, д.м.н., профессор (Москва)
И.В. КРУГЛОВА (Москва)
А.И. МАРТЫНОВ, к.м.н. (Москва)
В.Н. ОЛЕСОВА, д.м.н., профессор (Москва)
И.В. ПАРАМОНОВ, к.м.н. (Москва)
А.Н. ПЕТРОВ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
А.С. РАДИЛОВ, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
С.В. РОМАНОВ, д.м.н., профессор (Н. Новгород)
С.Ю. СЕМЕНОВ, к.ф.-м.н (Москва)
А.С. СИМБИРЦЕВ, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
С.А. СОТНИЧЕНКО, д.м.н. (Владивосток)
Р.М. ТАХАУОВ, д.м.н, профессор (Северск)
Б.Н. ФИЛАТОВ, д.м.н., профессор (Волгоград)
М.Р. ХАИТОВ, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)
Е.Н. ХРАМОВ, д.т.н., профессор (Москва)
Н.К. ШАНДАЛА, д.м.н. профессор (Москва)

EDITORIAL COUNCIL:

Editor-in-Chief V.V. UIBA, MD, PhD, DSc, Prof. (Moscow)
Assistant Editor-in-Chief, Chairman of the Editorial Advisory Board
I.A. BERZIN, MD, PhD, DSc, Prof. (Moscow)
Deputy Chairman of the Editorial Advisory Board I.B. USHAKOV, MD, PhD, DSc, Prof, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
Scientific Editor V.N. KOMAREVTSEV, MD, PhD, DSc, Prof. (Moscow)
Editorial Secretary O.YU. CHIRKOVA (Moscow)

V.K. AGAPOV, MD,PhD, DSci, Prof. (Moscow)
A.V. AKLEYEV, MD,PhD, DSci, Prof.(Chelyabinsk)
V.M. BARANOV, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
ANDRES BUK, Prof. (Germany, Würzburg)
A.Yu. BUSHMANOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
V.M. GOVORUN, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
N.A. DAYKHES, MD, PhD, DSci, Prof., Correspoding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
L.A. IL'IN, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
YU.V. LOBZIN, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Sankt-Petersburg)
S.A. MAMONOV, MD, PhD (Moscow)
GIL'BERT MASSARD, Prof. (France, Strasbourg)
Yu.V. MIROSHNIKOVA, MD,PhD (Moscow)
I.G. MOSYAGIN, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)
Ya.A. NAKATIS, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)
V.R. REMBOVSKIY, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)
V.A. ROGOZHNIKOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
V.V. ROMANOV (Moscow)
A.S. SAMOYLOV, MD, PhD, DSci, Prof. of Russian Academy of Sciences (Moscow)
V.I. SERGIENKO, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.P. SEREDA, MD, PhD, DSc (Moscow)
A.V. TROITSKIY, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
R.M. KHAITOV, MD, PhD, DSci, Prof., Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)
A.V. CHECHETKIN, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)

EDITORIAL BOARD:

A.B. BOGOMOLOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
S.V. DUDARENKO, MD, PhD, DSci (Sankt-Petersburg)
N.V. EFIMENKO, MD, PhD, DSci, Prof. (Pyatigorsk)
N.I. IL'INA, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
E.V. KAZAKEVICH, MD, PhD, DSci, Prof. (Arkhangel'sk)
V.P. KATUNTSEV, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
I.V. KRUGLOVA (Moscow)
A.I. MARTYNOV, MD, PhD (Moscow)
V.N. OLESOVA, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
I.V. PARAMONOV, MD, PhD (Moscow)
A.N. PETROV, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)
A.S. RADILOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Sankt-Petersburg)
S.V. ROMANOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Nizhniy Novgorod)
S.YU. SEMENOV, MD, PhD (Moscow)
A.S. SIMBIRTSEV, MD, PhD, DSci, Prof., Correspoding Member of Russian Academy of Sciences (Sankt-Petersburg)
S.A. SOTNICHENKO, MD, PhD, DSci (Vladivostok)
R.M. TAKHAUOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Seversk)
B.N. FILATOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Volgograd)
M.R. KHAITOV, MD, PhD, DSci, Prof., Correspoding Member of Russian Academy of Sciences (Moscow)
E.N. KHRAMOV, MD, PhD, DSci, Prof. (Moscow)
N.K. SHANDALA, MD, PhD, DSci, Prof.(Moscow)

Уважаемые коллеги!

Представляю вашему вниманию очередной номер нашего ведомственного журнала «Медицина экстремальных ситуаций». С каждым выпуском издание крепнет в научном плане. Мы привлекаем новых авторов, рецензентов и членов редакционного совета, как из системы Агенства, так и извне, чтобы повысить ценность материала, в том числе и наукометрическую. Кроме того, журнал является корпоративным изданием и одной из площадок для обмена информацией.

Подводя итоги третьего квартала, хочется сказать, что это лето и начало осени было для ФМБА России очень жарким! Несколько ярких позитивных и трагических событий произошло в нашей стране, в ходе которых Агентство в очередной раз доказало свою высочайшую компетентность в области медицины экстремальных ситуаций. Многолетний опыт позволил с честью выполнить поручения руководства государства: на па́водке в Иркутской области, на главном и самом масштабном творческом событии года – фестивале «Таврида-АРТ» в Крыму, на выездной диспансеризации населения в Республике Абхазия, Тульской области и ещё ряде событий.

Кроме того, на это время выпало несколько юбилейных мероприятий, конференций и ежегодный Восточный экономический форум, главным событием которого стало подписание меморандума о сотрудничестве в области цифровой медицины между ФМБА России, Госкорпорацией «Росатом» и Сбербанком. Агентство станет экспериментальной площадкой, с которой в России начнётся внедрение самых современных и инновационных методик создания комфортной информационной среды в здравоохранении. Нам предстоит большая работа, но намеченный результат сто́ит приложения усилий. И, конечно, мы продолжаем вести перспективные научные исследования в самых различных областях медицинской науки, в первую очередь по нашим традиционным компетенциям. Более подробную информацию вы найдёте в статьях, опубликованных на страницах этого журнала.

Владимир Уйба

СОДЕРЖАНИЕ

Колонка главного редактора. 337

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Федоров В.В. Динамика инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации в 2017–2018 годах. 340

Назарова Е.Л., Тимофеева В.Ю., Плехов В.Л., Шардаков В.И., Ковтунова М.Е., Минаева Н.В., Рылов А.В., Парамонов И.В. Состояние иммунореактивности у работников химических производств – доноров плазмы для фракционирования. 351

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Артамонов А.А., Карташова М.К., Плотников Е.В., Константинова Н.А. Гипомагнитные условия: способы моделирования и оценка воздействия. 357

Маренный А.М., Киселёв С.М., Семёнов С.Ю. О проблеме обеспечения защиты населения России от природных источников ионизирующего излучения. Часть 1. Природные источники и их нормирование. 371

Павлова А.А., Яровая С.Н., Конева Т.А., Федорченко А.Н., Янно Л.В. Анализ результатов периодических медицинских осмотров работников объектов по уничтожению химического оружия в период их выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. 383

Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н., Аклеев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения. 393

Шилова И.В., Горячева Л.Г., Ефремова Н.А., Эсауленко Е.В. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. 403

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Бубеев Ю.А., Ходырева Л.А., Турзин П.С., Комаревцев В.Н., Ушаков И.Б. Перспективы применения робот-ассистированных подходов для малоинвазивных вмешательств в орбитальных полетах. 410

Ефимова Е.Л., Янно Л.В., Прохоренко О.А., Кабакова Н.А. Оценка результатов исследования иммунологической реактивности персонала объектов уничтожения химического оружия в период выведения из эксплуатации. 416

Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Степанов С.В., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга у крыс в отдалённый период после тяжёлого отравления тиопенталом натрия. 429

Рахманов Р.С., Сапожникова М.А., Разгулин С.А. Оценка гендерных особенностей метаболизма макронутриентов у спортсменов при различных по степени тяжести физических нагрузках. 436

Юшин Ю.В., Подкопайло Р.В., Петрова Д.А., Егоров К.А., Трухин В.П. Обзор питательных сред, используемых для культивации рекомбинантной *Escherichia coli*. 444

Ярков С.П., Третьяков С.И., Шаулина Е.К., Бровкина А.Н., Храмов Е.Н. Повышение чувствительности иммунохроматографических тестов для выявления возбудителя сибирской язвы и стафилококкового энтеротоксина типа В на основе усиления серебром и инструментальной регистрации. 454

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

НЕКРОЛОГ

Левицкий Валерий Валентинович. 464

CONTENTS

Editor-in-chief column. 337

CLINICAL MEDICINE

Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Fedorov V.V. Dynamics of infectious morbidity rate in children in the Russian Federation for the period of 2017–2018. 340

Nazarova E.L., Timofeeva V.Yu., Plehov V.L., Shardakov V.I., Kovtunova M.Ye., Minaeva N.V., Rylov A.V., Paramonov I.V. Immunoreactivity status in workers at chemical industry plant – donors of plasma for fractionation. 351

PREVENTIVE MEDICINE

Artamonov A.A., Kartashova M.K., Plotnikov E.V., Konstantinova N.A. Hypomagnetic conditions: modeling methods and impact assessment. 357

Marennyy A.M., Kiselev S.M., Semenov S.Yu. On the problem of protection of the Russian population from natural sources of ionizing radiation. Part 1. Natural sources and their regulation. 371

Pavlova A.A., Yarovaya S.N., Koneva T.A., Fedorchenko A.N., Yanno L.V. Analysis of the Results of Periodic Medical Examinations of Employees of Chemical Weapons Storage and Destruction Facilities during Decommissioning, Reprofiling, and Conversion. 383

Silkin S.S., Krestinina L.Yu., Startsev V.N., Akleev A.V. Ural cohort of emergency-irradiated population. . . 393

Shilova I.V., Goriacheva L.G., Efremova N.A., Esaulenko E.V. Successes and problems of hepatitis B prophylaxis in children. New approaches for a solution. 403

MEDICAL-BIOLOGICAL SCIENCES

Bubeev Yu.A., Khodyreva L.A., Turzin P.S., Komarevtsev V.N., Ushakov I.B. Prospects for application of robot-assisted approaches for minimally invasive interventions in orbital flights. 410

Efimova E.L., Yanno L.V., Prokhorenko O.A., Kabakova N.A. Assessment of the results of examination of the immune reactivity of the personnel of chemical weapons destruction facilities at the decommissioning stage. 416

Kostrova T.A., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Stepanov S.V., Zolotoverhaya E.A., Shchepetkova K.M. Evaluation of biochemical parameters in the brain tissues of rats in the long-term period after severe sodium thiopental poisoning. 429

Rakhmanov R.S., Sapozhnikova M.A., Razgulin S.A. Evaluation of the gender features of the metabolism of macronutrients in athletes with different physical loads. 436

Yushin Yu.V., Podkopailo R.V., Petrova D.A., Egorov K.A., Trukhin V.P. Review of nutrient media used for cultivation of recombinant *Escherichia coli*. 444

Yarkov S.P., Tretyakov S.I., Shaulina E.K., Brovkina A.N., Khramov E.N. Elevation the sensitivity of immunochromatographic tests to identify the causative agent of anthrax and staphylococcal enterotoxin type B based on silver amplification and instrumental recording. 454

CHRONICLE, INFORMATION

OBITUARIES

Levitskiy Valeriy Valentinovich. 464

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ,2019

Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Федоров В.В.

ДИНАМИКА ИНФЕКЦИОННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ У ДЕТЕЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2017–2018 ГОДАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, г. Санкт-Петербург

Мировое сообщество уделяет большое внимание состоянию заболеваемости инфекционными болезнями, поскольку в структуре общей заболеваемости детей на долю инфекций приходится до 90% случаев. Суммарный экономический ущерб от инфекционных заболеваний возрастает с каждым годом, несмотря на постоянное совершенствование проводимой терапии. Смертность от инфекционных заболеваний у детей в возрасте от 0 до 14 лет находится на 4-м месте в структуре причин смерти. В статье представлен анализ официальной статистики состояния детской инфекционной заболеваемости в Российской Федерации и особенности заболеваемости по некоторым регионам в 2017–2018 гг.

Ключевые слова: *дети; инфекции; заболеваемость; вакцинация.*

Для цитирования: Лобзин Ю.В., Рычкова С.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Федоров В.В. Динамика инфекционной заболеваемости у детей в российской федерации в 2017–2018 годах. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(3): 340-350.

Для корреспонденции: *Рычкова Светлана Владиславовна*, доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела организации медицинской помощи ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», 197022, Санкт-Петербург. E-mail: rychkova.sv@list.ru

Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Fedorov V.V.

DYNAMICS OF INFECTIOUS MORBIDITY RATE IN CHILDREN IN THE RUSSIAN FEDERATION FOR THE PERIOD OF 2017-2018

Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, 197022, Russian Federation

The world community pays a lot of attention both to the incidence of infectious diseases, because of in the structure of total morbidity rate in children infections account for up to 90% of cases. The total economic loss due to infectious diseases increases every year, despite the constant improvement of the therapy. In children aged from 0 to 14 years, the mortality rate from infectious diseases takes the 4th place in the structure of the causes of death. This paper presents an analysis of official statistics on the

state of children's infectious diseases in the Russian Federation and a particular incidence in some regions for the period 2017-2018 timeframe.

Keywords: *children; infection; morbidity; vaccination.*

For citation: Lobzin Yu.V., Rychkova S.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Fedorov V.V. Dynamics of infectious morbidity rate in children in the Russian Federation for the period of 2017-2018. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 340-350. (In Russian).

For correspondence: *Svetlana V. Rychkova*, MD., Ph.D., DSci., Leading Scientific Researcher, Head of the Department of Organization of Medical Care, of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical Biological Agency of Russia, St. Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: rychkova.sv@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Мировое сообщество уделяет большое внимание состоянию заболеваемости инфекционными болезнями, поскольку показатель распространённости инфекционных и паразитарных болезней рассматривается как один из важнейших компонентов индекса здоровья [1, 2]. В структуре общей заболеваемости детей доля инфекционных болезней превышает 90%, поскольку множество видов, подвидов, субтипов патогенов вирусной, бактериальной, протозойной природы наслаиваются на несовершенство иммунной защиты детского организма. Суммарный экономический ущерб от инфекционных заболеваний в Российской Федерации в последние годы существенно возрастает. Так, по данным Государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», экономический ущерб от наиболее значимых инфекционных болезней составил более 468 млрд рублей, а в 2017 г. возрос в 1,3 раза и превысил 627 млрд рублей [2]. При заболеваниях детей свой вклад вносят не только затраты на лечение ребенка, но и экономические потери за счет нетрудоспособности родителей или других законных представителей. Современные методы интенсивной терапии, применение антибиотиков, противовирусных препаратов, иммуномодуляторов, симптоматическое лечение позволили существенно понизить смертность от инфекционных заболеваний. Так, в трудоспособном возрасте смертность от инфекционных заболеваний составляет 35,3 на 100 000 человек и находится на 11 месте по классу причин смерти. Но в структуре детской смертности по классу основных причин смертность от инфекционных заболеваний у детей в возрасте от 0 до 14 лет в Российской Федерации находится на 4-м месте и составляет 2,8 на 100 000 человек соответствующего возраста, а в структуре младенческой смертности – на 6-м месте [3]. Таким образом, мы видим, что постоянное совершенствование оказания медицинской помощи детям позволило стабилизировать ситуацию, но нисколько не снизило значимости проблемы инфекционных заболеваний у детей [3, 4].

В 2018 г., по сравнению с 2017 г., отмечено снижение заболеваемости по 35 формам инфекционных болезней и рост по 17, в том числе, к сожалению, по группе вакциноуправляемых инфекций, таких как корь и коклюш [5]. В целом, ситуация по инфекционным заболеваниям в 2018 г. оставалась относительно стабильной с существенным снижением заболеваемости энтеровирусной инфекцией более чем на 40% и, соответственно, с уменьшением частоты энтеровирусных менингитов на 38%, снижением заболеваемости острыми вирусными гепатитами в среднем на 30%, хроническими гепатитами на 16%, клещевым вирусным энцефалитом на 15%, острыми вирусными инфекциями верхних дыхательных путей на 7%, а гриппом на 25%. К сожалению, за прошедший год резко возросла заболеваемость корью в 3 раза, коклюшем – в 1,9 раза, отмечен рост заболеваемости внебольничными пневмониями более чем на 20%. По остальным видам инфекционных заболеваний в основном зарегистрированы вариативные изменения показателей [5].

В рейтинговой оценке инфекционных болезней по величине экономического ущерба в Российской Федерации многие годы первое место занимают острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации. За 6 лет в период 2012–2017 гг. заболеваемость ОРВИ населения Российской Федерации возросла более чем на 9%, при незначительном снижении показателя в 2014 г. В 2018 г. она снизилась на 3%, у детей – на 7%, при незначительном снижении показателя заболеваемости – 21 056,12 на 100 тыс. населения в 2018 г. по сравнению с 2017 г. – 21 664,01. Показатель среднемноголетней заболеваемости ОРВИ населения Российской Федерации за десятилетний период составил 20 639,86 на 100 тыс. населения. Доля детей, среди перенесших ОРВИ, составляет 71,5%, что соответствует 22 085 400 случаям [2, 5].

Мероприятия в эпидемическом сезоне гриппа и ОРВИ 2017-2019 гг. в регионах проводились в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации № 92 от 30.06.2017, Приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) № 462 от 25.06.2018 «О совершенствовании эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ в Российской Федерации». Гриппом переболело 38 838 человек, из них детей 20 027 (51%). Со 2-й недели 2018 г. был отмечен рост заболеваемости с превышением эпидемических порогов в Северо-Западном, Сибирском, Приволжском и Центральном Федеральных округах от 33 до 16%. [6]. На 4-й неделе началось повышение заболеваемости в Дальневосточном федеральном округе, с 5-й – отмечен рост заболеваемости с пиковыми значениями на 13–15-й неделе с превышением эпидемических порогов заболеваемости практически по всем округам с постепенным спадом к 18-й неделе. Среди циркулировавших вирусов выделялись основные: A(H1N1)pdm09, подтипа A(H3N2), вирусы гриппа B [6].

Основное внимание в профилактике эпидемической заболеваемости отводилось вакцинации – суммарный охват составил более 46% населения. О результативности вакцинации против гриппа свидетельствует динамика заболеваемости, так, при увеличении охвата вакцинацией в 13 раз за период с 1996 по 2017 г., заболеваемость гриппом снизилась в 85 (!) раз [2]. Традиционно особое внимание при проведении вакцинации уделяется детям и взрослому населению из групп риска [2, 7]. Однако необходимо отметить, что серьезную группу риска с недостаточным охватом вакцинацией составляют беременные женщины. Проведенные исследования в Санкт-Петербурге показали, что беременные имеют повышенную восприимчивость к вирусу гриппа с повышением уровня заболеваемости в 18 (!) раз по сравнению с женщинами детородного возраста [8]. Было отмечено, что в основном беременные заболевают во 2-м и 3-м триместрах беременности, при этом возрастает риск тяжелого течения беременности и угроза развития осложнений заболевания (нарушения мозгового кровообращения, пневмонии, поражения сердца, кровотечение). Риск рождения ребенка с врожденной патологией после перенесенного гриппа возрастает практически в 6 раз [9]. Кроме того, в когортном исследовании показано, что вакцинация беременных не влияла на состояние здоровья новорождённых детей [9]. Таким образом, при планировании беременности и при постановке на учет беременной женщины необходимо предлагать иммунизацию против гриппа [8, 9].

По частоте заболеваний и экономическому бремени на втором месте после группы острых респираторных заболеваний находится группа кишечных инфекций (суммарно расшифрованной и нерасшифрованной этиологии) [2]. В соответствии с Санитарными правилами СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций», утвержденных 09.10.2013 с изменениями от 05.12.2017 г., при выявлении случаев острых кишечных инфекций (ОКИ) производится забор клинического материала от больного для расшифровки этиологии заболевания. Однако в 262 894 случаях ОКИ установленной этиологии, в том числе 208 240 (79%) у детей, частота ОКИ неустановленной этиологии составила 511 597 случаев, в том числе 314 042 (61%) у детей, при соотношении расшифрованных форм к нерасшифрованным 1:1,92, в том числе 1:1,5 у детей [5].

Практика ФГБУ «ДНКЦИБ» ФМБА России показывает, что расшифровка этиологической структуры ОКИ зависит от оснащенности учреждений современными диагностическими технологиями, и что возможность расшифровки составляет 60–70% случаев как бактериальных, так и вирусных ОКИ [10, 11] Данные оперативной статистики показывают различную ситуацию в регионах, так, лишь в незначительном числе регионов количество расшифрованных форм превышает долю ОКИ неизвестной этиологии, например в Белгородской области соотношение расшифрованных форм к нерасшифрованным составляет 1,7:1, доля ОКИ неустановленной этиологии в регионе снизилась на 24%, в Амурской области – 1,1:1; Свердловской области – 1,4:1; в ряде регионов соотношение форм примерно одинаковое, с незначительным превалированием нерасшифрованных форм, например в Томске – 1:1,1; Краснодарском крае – 1:1,4; Дагестане 1:1,5; Костромской области – 1:1,6; Санкт-Петербурге – 1:1,8. К сожалению, в ряде регионов количество нерасшифрованных форм в 3 и более раз превышает количество ОКИ установленной этиологии, например, Астраханская область – 1:3; Москва и Московская область – 1:3,5; Владимирская область – 1:4,6; Рязанская область – 1:8,9; а в Чеченской Республике практически нет расшифрованных форм ОКИ.* Знание этиологии позволяет оперативно назначить адекватное лечение и при необходимости принять меры по локализации очагов кишечной инфекции [12, 13]. Так, в 2018 г. в Волгоградской области зарегистрировано 9 случаев гемоколитов, обусловленных энтерогеморрагической кишечной палочкой, у всех детей развился гемолико-уремический синдром, в 5 случаях потребовалось проведение перитонеального диализа, 1 случай закончился летальным исходом [14]. Установлено, что при этиологической расшифровке доля диарей вирусного генеза составляет 70–80%, особенно у детей младшего возраста, с превалированием ротавирусной инфекции у детей до 6 лет, с возрастанием значимости норовирусной инфекции у детей школьного возраста, кроме того, в последние годы началось выявление астровирусного гастроэнтерита у детей [11–13, 15]. В 2014 г. в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям введена вакцинация против ротавирусной инфекции, однако небольшие объемы иммунизации пока существенно не влияют на течение эпидемического процесса на территории Российской Федерации [2]. Проведенный фармако-экономический анализ показал, что введение вакцинации в основной календарь позволит в вакцинированной популяции предупредить в среднем 4675 случаев амбулаторной ротавирусной инфекции и 1732 случая, требующих госпитализации, в расчете на 100 тыс. детей первого года жизни, при охвате 90%. В невакцинированной популяции при этом будут предотвращены 4128 случаев амбулаторной ротавирусной инфекции и 1212 случаев инфекции, потребовавшей госпитализации. Прогнозируемый объем предотвращенных затрат в целом – 2,94 тыс. руб. в расчете на 1 ребенка (54% – в вакцинированной когорте, 46% – в невакцинированной популяции). Эффективность затрат составит при оценке с позиции общества в целом 260,1 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом качества (QALY), а при оценке с позиции системы здравоохранения – 653 тыс. руб./QALY. Таким образом, в обоих случаях коэффициент эффективности дополнительных затрат на вакцинацию против РВИ не превысит общепринятого порога готовности платить, равного утроенной величине валового внутреннего продукта в РФ (по данным за 2016 г. – ~1,76 млн руб.). Прогнозируемая экономическая эффективность выборочной вакцинации в 4,94 раза ниже, чем массовой вакцинации. Таким образом, массовая вакцинация детей 5-валентной вакциной против РВИ позволит не только снизить заболеваемость в РФ, но, с учетом принятых допущений, может также рассматриваться как экономически эффективное вмешательство [16].

Среди бактериальных кишечных инфекций брюшной тиф на территории РФ зарегистрирован в 9 случаях, у детей – ни одного, бактериальная дизентерия возросла на 5,3% и составила 4149 случаев у детей, при общей регистрации 7739 случаев. Сальмонеллезные инфекции

* Здесь и далее данные предоставлены на основе формы № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» Роспотребнадзора регионов за 2018 г.

оставались практически на прежнем уровне регистрации – 33 625 случаев, дети из них составили чуть более 50% –16 994 случая. Во всех регионах регистрировалась преимущественно сальмонелла группы Д.*

Существенной проблемой для детей всех возрастных групп является энтеровирусная инфекция (ЭВИ). Надзор за ЭВИ является частью работы по поддержанию свободного от полиомиелита статуса РФ и осуществляется в рамках программы «Эпидемиологический надзор и профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции в 2018–2022 гг.», утвержденной Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 18.11.2018 г. В предшествующие годы отмечен рост заболеваемости ЭВИ с превышением среднемноголетнего показателя за 10 лет в 2017 г. в 3,3 раза, была установлена циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов – 36 типов [2]. Однако в 2018 г. заболеваемость ЭВИ не только стабилизировалась, но и снизилась на 40% по отношению к 2017 г. Общее число регистраций составило 14 441, в том числе у детей – 13 374 (92%) случая [5]. Разнообразие типов вируса обусловливает широкий спектр клинических проявлений ЭВИ. Однако одним их самых значимых проявлений ЭВИ является энтеровирусный менингит, который осложняет течение ЭВИ в среднем в 20% случаев, так за 2018 г. зарегистрировано 2785 случаев у детей, а в Пермском крае на 344 регистрации ЭВИ пришлось 150(43%) случаев серозного менингита *.

Острый паралитический полиомиелит, включая ассоциированный с вакциной, не регистрировался (0 случаев). Острые вялые параличи выявлены у 251 ребенка (снижение на 40%) [5].

Ситуация по заболеваемости острыми и хроническими гепатитами в целом остается стабильной и характеризуется снижением заболеваемости практически по всем формам острых (на 32%) и хронических гепатитов (на 16%), при неравномерном распределении заболеваемости по территории Российской Федерации.* Так число заболевших острым гепатитом А снизилось в среднем на 35 % и составило 4165 случаев, из них дети – 1355 (32%). Одним из основных мероприятий по профилактике гепатита А является иммунизация населения, которая проводится по эпидемическим показаниям. Показателен опыт республики Тыва по итогам массовой вакцинации детей против вирусного гепатита А. Республика Тыва многие годы входила в число территорий с превышением заболеваемости вирусным гепатитом А более чем в 10 раз. В 2008 г. была разработана региональная программа по профилактике вирусного гепатита, а с 2013 г., в рамках регионального календаря профилактических прививок, в плановом порядке однократную иммунизацию против вирусного гепатита А получают дети в возрасте 20 мес. В результате массовой вакцинации получено снижение заболеваемости гепатитом А со 141,9 на 100 000 населения в 2011 г. до 0,63 на 100 000 в 2015 г., при отсутствии регистрации случаев в 2018 г.,* при среднем показателе заболеваемости гепатитом А по РФ у детей 4,63 на 100 000 населения [5,17]. Другим значимым фактором снижения заболеваемости является обеспечение населения доброкачественной питьевой водой, при отсутствии источников централизованного водоснабжения [2, 18].

За последнее десятилетие отмечается неуклонное снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ОГВ) практически в 5 раз, так, в 2017 г. зарегистрировано 12 случаев у детей, в 2018 г. – 16, при общей регистрации 993 случая. Столь выраженное снижение заболеваемости является результатом широкомасштабной вакцинации детей, которая включена в национальные календари в 187 странах [2, 5]. Носительство вируса гепатита В остается актуальной проблемой, но в целом по стране отмечается тенденция его снижения. За 2008–2017 гг. заболеваемость острым гепатитом С снизилась более чем в 2 раза, а среди детей – в 4 раза. За период 2018 г. у детей отмечено всего 68 (4%) случаев ОГС [5]. Тревожным фактом остается распространение хронических форм гепатитов, которые превалируют над острыми гепатитами практически в 9 раз. В то же время отмечена положительная динамика в частоте регистрации: заболеваемость 2018 г. ниже аналогичного показателя 2017 г. на 16,8%. У детей значимым фактором риска остается вертикальный (перинатальный) путь передачи вируса, что требует своевременной вакцинации против гепатита В в родильных домах, тщательного наблюдения

беременной и детей в последующем, а также тщательного мониторинга за детьми, получавшими трансфузии. Так, в 2018 г. в Амурской области зарегистрировано 19 случаев хронического гепатита С у детей, получавших лечение по поводу онко-гематологических заболеваний *.

Территория Российской Федерации является обширным ареалом распространения природно-очаговых заболеваний. Так, по данным Роспотребназора, в соответствии с Перечнем административных территорий субъектов Российской Федерации, в 2018 г. 38 регионов из 85 субъектов Российской Федерации были эндемичны по клещевому энцефалиту, менее всего поражены территории Центрального, Южного и Северо-Кавказского Федерального округов. Всего за 2018 г. от укусов клещей пострадало 521 107 человек, из них детей – 132 398 (25%) [5]. Самая высокая частота укусов клещей по детскому населению отмечены в Алтайском крае – 1:45 детского населения, в Томской области пострадал каждый 65-й ребенок, в республике Удмуртия – 1: 185, в среднем на других эндемичных территориях 1 укус клеща приходился на каждого 300-го ребенка.* Заболеваемость клещевым вирусным энцефалитом за прошедший год снизилась на 15 % и составила 1721 случай, в том числе 205 (11%) случаев у детей. Современная эпидемиологическая обстановка, тяжелые инвалидизирующие последствия и профилактика летальных исходов клещевого энцефалита требуют расширения охвата профилактическими прививками населения страны в широком возрастном диапазоне [2, 5, 19–22].

Особенностью природно-очаговых заболеваний является передача через укусы насекомых не только клещевого энцефалита, но и боррелиоза, сибирского клещевого тифа, моноцитарного эрлихиоза, геморрагических лихорадок и других трансмиссивных заболеваний [22–26].

Одной из актуальных проблем за последние годы остается высокая заболеваемость корью. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2017 г. зарегистрирован резкий рост числа случаев кори на фоне тяжелых и затяжных вспышек болезни во многих странах. Число зарегистрированных случаев кори в мире с 2016 г. увеличилось на 30%, из-за пробелов с вакцинацией вспышки кори протекали во всех регионах [27]. По данным Роспотребназора РФ, в Российской Федерации, в отличие от европейских стран, ситуация по кори стабильная, несмотря на значительное увеличение числа заболевших [28]. Системно проводимые профилактические мероприятия, основным из которых является иммунизация населения, позволяют не допускать распространения инфекции. Охваты вакцинацией населения страны (как детского, так и взрослого) – более 97%, и проведение подчищающей иммунизации обеспечивает сдерживание существующих рисков в условиях эпидемического распространения кори в Европейском регионе. Случаи кори в России регистрируются преимущественно среди непривитых лиц, которые не получили прививки в связи с отказом, медицинскими противопоказаниями или при отсутствии постоянного места жительства. Так, 80% случаев кори в России не имеют распространения благодаря высокой иммунной прослойке и своевременно проводимым мероприятиям. Показатель заболеваемости корью в нашей стране по итогам 2018 г. составил 17,3 случая на 1 млн населения. Большинство случаев кори связаны с завозом инфекции из-за рубежа, что подтверждается углубленными молекулярно-генетическими исследованиями [28]. По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Российской Федерации в 2017 году», за период 2012–2017 гг. был отмечен многократный рост заболеваемости корью как во всем Европейском регионе, так и на территории Российской Федерации. Подъем заболеваемости начался с 2011 г. и достиг своего пика (3,23 на 100 000 населения) в 2014 г., после чего, благодаря проведению противоэпидемических и профилактических мероприятий, к 2016 г. заболеваемость снизилась до 0,12 на 100 000 населения. В 2017 г., по сравнению с 2016 г., заболеваемость корью выросла в 4,1 раза и составила 0,49 на 100 000 населения (2016 г. – 0,12), в 2018 г. рост заболеваемости продолжился; всего зарегистрировано 2538 случаев, в том числе 1414 (55,7%) у детей, показатели заболеваемости составили 1,73 на 100 000 населения, у детей,

соответственно, – 4,83 [2]. За прошедший год самое большое количество случаев кори у детей зарегистрировано в Москве – 463 (всего 926), Московской области – 241 (всего 400), Дагестане – 304 (всего 404).* Причины распространения инфекции остаются прежние: поздняя диагностика заболеваний, некачественное проведение эпидемического расследования, несвоевременное начало и неполный объем проводимых противоэпидемических мероприятий в очаге, сужение границ очага, в том числе неверное определение численности подлежащих иммунизации, отсутствие прививок у персонала, недостаточная разъяснительная работа с населением [2,29-32]. За шестилетний период на 23% увеличился охват прививками против кори населения в возрасте старше 35 лет , в 2017 г. он составил более 60 % (2016 г. – 53,35 %) [28]. Не достигнут регламентированный уровень своевременности охвата прививками детей (в 24 мес), как и в 2016 г., в 2 субъектах страны (Ненецком автономном округе – 92,99 % и Чеченской Республике – 94,55 %). Возникновение групповой заболеваемости на фоне высоких уровней охвата населения прививками (95% и более) свидетельствует о возможном недоучете непривитого населения или недостоверности представляемых отчетных данных. При эпидемическом расследовании очагов выявляется значительная когорта населения, не иммунного к кори [2, 29–32].

За 2018 г. было зарегистрировано 5 случаев краснухи, большинство завезённые из зарубежных стран – это минимальная заболеваемость в стране за всю историю наблюдений. Всемирная организация здравоохранения документально подтвердила достижение Россией элиминации краснухи в 2015–2017 г. (исчезновение случаев заболевания на большой территории в результате передачи возбудителя инфекции, когда она не возобновляется при появлении завозного случая без проведения дополнительных противоэпидемических мероприятий). Подтверждать статус элиминации Россия будет ежегодно. Единственная защита от инфекции – вакцинация. По данным эпидемиологов охват вакцинацией составляет 97% населения [33].

Ежегодно в стране регистрируется порядка 800 000 случаев ветряной оспы (ВО), уступая по количеству случаев лишь ОРВИ. В 2017 г. зарегистрировано 858 353 случая ВО, показатель заболеваемости составил 585,21 на 100 000 населения, в 2018 г. отмечено незначительное снижение на 5% до 837 829 случаев, в том числе 791 002 (94%) у детей, в среднем, за год болеет ветряной оспой каждый 40-й ребенок в стране. Современное течение заболевания характеризуется утяжелением процесса, развитием опасных осложнений, таких как энцефалиты и менингоэнцефалиты [5, 34]. В Российской Федерации вакцинация против ВО, в соответствии с приказом МЗ РФ № 125н от 21.03.2014 «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», проводится по эпидемическим показаниям, что не оказывает существенного влияния на эпидемический процесс [2].

Другой вакциноуправляемой инфекцией является коклюш. С 2008 г. в Российской Федерации наблюдается рост заболеваемости данной инфекцией. Только за 2018 г. заболеваемость выросла в 1,9 раза и составила 10 421 случай, в том числе 9951 (95,4%) – у детей. Максимальная заболеваемость приходится на детей в возрасте до одного года, что делает их группой высокого риска в отношении заболевания коклюшем. Одной из причин поражения детей данной возрастной группы является нарушение сроков иммунизации. Анализ, проведенный сотрудниками ФГБУ ДНКЦИБ в одной из детских поликлиник, показал, что своевременно не привиты против коклюша были практически 15% детей в возрасте до 12 мес. Причиной в основном являлись отказы, которые не зависели от социального статуса семьи, в трети случаев имели место необоснованные медицинские отводы [35]. Следующие пики заболеваемости отмечаются в возрасте 5–7 лет, у подростков и у взрослых людей, что связано с падением напряженности иммунитета. Проведенные исследования показали, что у каждого третьего пациента школьного и подросткового возраста причиной длительного кашля является коклюшная инфекция [36],

Таким образом, оптимальной стратегией по снижению заболеваемости, смертности и предотвращению экономических потерь от ко-

клюшной инфекции является своевременный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок, «догоняющая» иммунизация детей не привитых своевременно, внедрение возрастных ревакцинаций.

За последний год существенно снизилась заболеваемость другой вакциноуправляемой инфекцией – эпидемическим паротитом в 2,2 раза, однако по-прежнему с 2016 г. сохраняется напряженная ситуация в Дагестане, так в 2018 г. зарегистрировано 2410 случаев, причем дети составили менее половины – 1132.* Напряженная эпидемическая ситуация связана, как показало исследование, с отсутствием вакцинации более чем у 30% детей и практически у 70% заболевших взрослых. Лица, получившие плановую вакцинацию в соответствии с Национальным календарем прививок, составили всего 43%, недостаточный уровень защиты по данным серомониторинга 2015–2017 гг. составил 23–33%, в том числе в возрастной группе 20–30 лет, что создает высокий риск рождения ребенка с внутриутробным инфицированием [37].

Для эпидемиологии менингококковой инфекции характерны периоды цикличности – 28–30 лет, характеризующиеся соответственно снижением и подъемом заболеваемости. Период 2006–2016 гг. характеризовался неуклонным снижением заболеваемости с 2,1 до 0,5 на 100 000 населения соответственно. В настоящее время создается впечатление, что 2017 г. явился началом новой эпидемической волны с приростом числа заболевших на 15,5%, в том числе у детей – 9,3%, в 2018 г. отмечен прирост заболеваемости на 7,4%, общее число заболевших – 1027, в том числе 626 случаев у детей. Генерализованные формы составили 73% случаев заболевания, у детей частота генерализованных форм была незначительно выше и составила 76% [5]. Генерализованные формы менингококковой инфекции составляют основную долю смертности детей от инфекционных заболеваний, летальность, в среднем, 13%. По данным ФГБУ ДНКЦИБ при летальных исходах в 57% случаев определялся менингококк серогруппы В и W135 в 21% случаев [38]. Вакцинация против менингококковой инфекции проводится в соответствии с приказом МЗ РФ № 125н от 21.03.2014 «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», что, к сожалению, не оказывает существенного влияния на эпидемический процесс .

Таким образом, волнообразная циркуляция возбудителей, появление новых инфекционных агентов, нетипичных для регионов и страны в целом, миграционные процессы, несмотря на постоянное совершенствование системы оказания медицинской помощи, инфекционные болезни остаются актуальной проблемой современного здравоохранения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей современной России*. М.: ПедиатрЪ, 2018.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 г.: Государственный доклад. М., 2018.
3. *Здравоохранение в России 2017: Стат. сб.* М.: Росстат, 2018.
4. Морозова Л.Ф., Сергиев В.П., Филатов Н.Н. *Геоинформационные технологии в профилактике инфекционных и паразитарных болезней.* М.: Наука, 2017.
5. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма № 1) за январь–декабрь 2018г. Доступ://https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (дата обращения:09.04.2019).
6. НИИ гриппа им А.А. Смородинцева. Ситуация по гриппу в России и мире Доступ:// http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/?year=2018&week=04 (дата обращения 09.04.2019)
7. Бурцева Е.И., Мукашева Е.А., Росаткевич А.Г. Основные направления эффективной профилактике гриппа в современных условиях. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017; 5(96): 2-7.
8. Калинина З.П., Долгий А.А., Парков О.В., Михайлов А.Н., , Чащин В.П. Оценка влияния заболевания гриппом на беременность. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2017; 3(64): 8-11.
9. Калинина З.П., Молчановская М.А., Злоказов М.Д., Петрова И.Г., Гончар Н.Т. заболеваемость гриппом беременных в Санкт-Петербурге. Влияние заболевания беременной на здоровье новорожденного. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2018; 3(68): 13-7.

10. Бехтерева М.К., Лукьянова А.М., Хорошева Т.С., Волохова О.А., Кветная А.С. Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей. Доступ:// https://www.lvrach.ru/2014/12/15436120/ (дата обращение 09.04.2019)
11. Лукьянова А.М., Бехтерева М.К., Птичникова Н.Н. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей. *Журнал инфектологии*. 2014; 1(6): 60-6.
12. Макуха В.В.,Вареникова В.В., Бобруйко Д.Н., Сурдина Т.Г. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у детей. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 78-9.
13. Хохлова Н.И., Капустин Д.В., Краснова Е.И., Извекова И.Я. Норовирусная инфекция. *Журнал инфектологии.* 2018; 1(10): 5-11.
14. Арова А.А., Хлынина Ю.О., Невинский А.Б. Вспышка острых кишечних инфекций, сопровождающихся ТМА (ГУС синдром у детей). *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 18.
15. Ермоленко К.Д., Комарова А.М., Кондратьев В.А., Раздъяконова И.В. Эпидемиологические особенности астровирусных гастроэнтеритов у детей. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 55.
16. Рудакова А.В., Харит С.М, Подколзин А.Т., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию детей 5-валентной вакциной против ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *Педиатрическая фармакология.* 2017; 14(6): 501-6.
17. Даргын О.К. результаты массовой вакцинации детей против вирусного гепатита А в республике Тыва. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 46-7.
18. Ситник Т.Н., Габбасова Н.В. Эпидпроцесс вирусного гепатита А в Воронежской области. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 115-6.
19. Перминова Л.А., Иванов И.Б., Богомолова К.Н., Пресер В.С. Клещевой энцефалит в Калинградской области: клинико-эпидемиологические особенности. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 95-6.
20. Аитов К.А., Малов И.В., Хабудаев В.А. и др. Современная характеристика клещевого энцефалита в Иркутской области. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 16.
21. Конькова-Редман А.Б., Тер-Багдасарян Л.В., Косарева Р.Р., Стенько Е.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на современном этапе. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 70.
22. Тимонин А.В., Широкоступ С.В., Бобровский Е.А. Эпидемиологические особенности заболеваемости клещевым энцефалитом и сибирским клещевым тифом в Алтайском крае. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил. 1: 134-5.
23. Теслова О.Е., Рудакова С.А., Пеньевская Н.А., Рудакова Н.В.. Современные тенденции эпидемического процесса иксодовых клещевых боррелиозов на территории Сибирского федерального округа. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 133-4.
24. Тимонин А.В., Широкоступ С.В. некоторые эпидемиологические аспекты заболеваемости сибирским клещевым тифом в Алтайском крае. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил. 1: 135.
25. Архипина С.А., Мельникова Е.Ф. Особенности болезни Лайма в Орловском регионе. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил. 1: 20
26. Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Козлова И.В и др. Характеристика эпидемиологической обстановки в отношении миноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека на территории Иркутской области. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил.1: 49-50.
27. Всемирная организация здравохранения [Офиц. сайт] Доступ:// https://www.who.int/ru/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage (дата обращения 08.04.2019)
28. Роспотребнадзор РФ. О ситуации с заболеваемостью корью и в зарубежных странах 21.01.2019. Доступ:// http://67.rospotrebnadzor.ru/content/150/83229/
29. Белопольская М.А., Григорьева Т.Д., Погромская М.Н., Яковлев А.А. Эпидемическая ситуация по кори в Санкт-Петербурге. *Журнал инфектологии.* 2019;1(1), Прил. 1: 25-6.
30. Карбышева Н.В., Бесхлебова О.В., Бобринский Е.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности кори в Алтайском крае. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил.1: 64-5.
31. Улуханова Д.У, Омариева Р.М. Эпидемическая ситуация по кори в республике Дагестан. Журнал инфект ологии.2019;1(1),Прил.1:137-8.
32. Ноздрачева А.В., Геусев Е.В., Семененко Т.А Динамика восприимчивости населения мегаполиса в отношениии кори на этапе элиминации в период с 2013-2017 гг. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил.1: 90-1.
33. Роспотребнадзор РФ. Россия достигла элиминации краснухи. Доступ:// https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT_ID=11256 (дата обращения 10.14.19)
34. Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике м инфекционных заболеваний у детей: науч. Труды.Т.8/ред. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В. СПб.: ДНКЦИБ. 2018.
35. Рогозина Н.В.,Чернова Т.М., Лапина М.А. и др. Почему дети беззащитны перед угрозой коклюша? *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1); Прил. 1: 105.
36. НестероваЮ.В., бабаченко И.В., Карасев В.В. Причины длительного кашля у детей и подростков. *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1), Прил. 1: 88-9.
37. Улуханова Л.У., Карнаева Н.С.,Гаджимирзаева А.Г. и др. Эпидемический паротит: актуальность на современном этапе в республике Дагестан. *Журнал инфектологии*. 2019; 1(1), Прил.1: 136-7.
38. Скрипченко Н.В., Маркова К.В., Вильниц А.А. и др. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции у детей за период 2014-2018 гг. (по данным ДНКЦИБ). *Журнал инфектологии.* 2019; 1(1); Прил. 1: 120-1.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Namazova-Baranova L.S., Terletskaya R.N. *The State of health of children in contemporary Russia [Sostoyanie zdorov'ya detey v sovremennoy Rossii*]. Moscow: Pediatr''; 2018. (in Russian)
2. *On the status of sanitary-epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: Gosudarstvenny doklad*]*. Moscow: 2018. (in Russian)
3. *Health care in Russia 2017: Stat.sb. [Zdravookhranenie v Rossii 2017. Statisticheskiy sbornik] Health care in Russia 2017: Stat.sb.* Moscow: Rosstat; 2018. (in Russian)
4. Morozova L.F., Sergiev V.P., Filatov N.N. *Geoinformation technologies in the prevention of infectious and parasitic diseases [Geoinformatsionnye tekhnologii v profilaktike infektsionnykh I parazitarnykh bolezney]*. Moscow: Nauka; 2017. (in Russian)
5. Information about infectious and parasitic diseases (Form No. 1) for January-December 2018. [Svedeniya ob infektsionnykh i parazitarnykh zabolevaniyakh (Forma № 1) za yanvar'–dekabr' 2018g.] Dostup://https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=11277 (data obrashcheniya: 09.04.2019).
6. Smorodintseva A.A. Influenza Research Institute. Influenza situation in Russia and the world [NII grippa im A.A. Smorodintseva. Situatsiya po grippu v Rossii i mire] Dostup:// http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu/?year=2018&week=04 (data obrashcheniya 09.04.2019)
7. Burtseva E.I., Mukasheva E.A., Rosatkevich A.G. The main directions of effective prevention of influenza in modern conditions. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2017; 5(96): 2-7. (in Russian)
8. Kalinina Z.P., Dolgiy A.A., Parkov O.V., Mikhaylov A.N., , Chashchin V.P. Assessment of the impact of influenza on pregnancy. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2017; 3(64): 8-11. (in Russian)
9. Kalinina Z.P., Molchanovskaya M.A., Zlokazov M.D., Petrova I.G., Gonchar N.T. zabolevaemost' grippom beremennykh v Sankt-Peterburge. The impact of the disease on the health of the pregnant woman baby. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2018; 3(68): 13-17. (in Russian)
10. Bekhtereva M.K., Luk'yanova A.M., Khorosheva T.S., Volokhova O.A., Kvetnaya A.S. Modern approaches to rational therapy of bacterial growing. Dostup:// https://www.lvrach.ru/2014/12/15436120/ (data obrashchenie 09.04.2019)
11. Luk'yanova A.M., Bekhtereva M.K., Ptichnikova N.N. Clinico-epidemiological characteristic of virus growing in children. *Zhurnal infektologii*. 2014; 1(6): 60-6. (in Russian)
12. Makukha V.V.,Varenikova V.V., Bobruyko D.N., Surdina T.G. The etiological structure of acute intestinal infections in children. *Zhurnal infektologii.* 2019; 1(1); Pril. 1: 78-9. (in Russian)
13. Khokhlova N.I., Kapustin D.V., Krasnova E.I., Izvekova I.Ya. Norovirusnaja infection. *Zhurnal infektologii*. 2018; 1(10): 5-11. (in Russian)
14. Arova A.A., Khlynina Yu.O., Nevinskiy A.B. Outbreak of acute kishechnih infection accompanied by TMA (HUS syndrome in children).*Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 18.(in Russian)
15. Ermolenko K.D., Komarova A.M., Kondrat'yev V.A., Razd''yakonova I.V. Epidemiological features of the astrovirusnyh gastroenteritis in children. Zhurnal infektologii. 2019; 1(1); Pril. 1: 55. (in Russian)
16. Rudakova A.V., Kharit S.M, Podkolzin A.T., Uskov A.N., Lobzin Yu.V. Evaluation of the cost-effectiveness of vaccinating children 5-Valence vaccine against Rotavirus infection in the Russian Federation. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2017; 14(6): 501-6. (in Russian)
17. Dargyn O.K. The results of mass vaccination of children against viral hepatitis a in the Republic of Tyva. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 46-7. (in Russian)
18. Sitnik T.N., Gabbasova N.V. Serious outbreaks of viral hepatitis a in the Voronezh region. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 115-6. (in Russian)
19. Perminova L.A., Ivanov I.B., Bogomolova K.N., Preser V.S. Tick-borne encephalitis in Kalingradskoj areas: clinical and epidemiological features. *Zhurnal infektologii.* 2019; 1(1); Pril. 1: 95-6. (in Russian)
20. Aitov K.A., Malov I.V., Khabudaev V.A. i dr. Modern characteristics of tick-borne encephalitis in the Irkutsk region. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 16. (in Russian)
21. Kon'kova-Redman A.B., Ter-Bagdasaryan L.V., Kosareva R.R., Sten'ko E.A. Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne encephalitis at the present stage. *Zhurnal infektologii.* 2019; 1(1); Pril. 1:70. (in Russian)
22. Timonin A.V., Shirokostup S.V., Bobrovskiy E.A. Epidemiological features of tick-borne encephalitis incidence and Siberian tick-borne typhus in Altai Krai. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 134-5. (in Russian)
23. Teslova O.E., Rudakova S.A., Pen'yevskaya N.A.,Rudakova N.V.. Modern trends of epidemic process on the territory of borreliozov mites ixodid Siberian Federal District. *Zhurnal infektologii.* 2019; 1(1); Pril. 1: 133-4. (in Russian)
24. Timonin A.V., Shirokstup S.V. Some epidemiological aspects of morbidity Siberian tick-borne typhus in Altai Krai. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 135. (in Russian)
25. Arkhipina S.A., Mel'nikova E.F. Features of Lyme disease in the Oryol region. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 20. (in Russian)
26. Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Kozlova I.V i dr. Characteristics of the epidemiological situation in respect of minocitarnogo and anaplazmoza human granulocytic

ehrlichiosis in the territory of the Irkutsk region. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 49-50. (in Russian)

27. World Health Organization (Official website) [Vsemirnaya organizatsiya zdravokhraneniya [Ofits. sayt] Dostup:// https://www.who.int/ru/news-room/detail/29-11-2018-measles-cases-spike-globally-due-to-gaps-in-vaccination-coverage (data obrashcheniya 08.04.2019)
28. Russia's Russian consumer watchdog. On the situation with measles in foreign countries on January 21, 2019. [Rospotrebnadzor RF. O situatsii s zabolevaemost'yu kor'yu i v zarubezhnykh stranakh 21.01.2019.] Dostup:// http://67.rospotrebnadzor.ru/content/150/83229/
29. Belopol'skaya M.A., Grigor'yeva T.D., Pogromskaya M.N., Yakovlev A.A. Epidemiological situation with Cory in St.Petersburg. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 25-6. (in Russian)
30. Karbysheva N.V., beskhlebova O.V., Bobrinskiy E.A. i dr. The clinical and epidemiological features of measles in Altai Krai. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril.1: 64-5. (in Russian)
31. Ulukhanova D.U, Omarieva R.M. Epidemiological situation with measles in the Republic of Dagestan. Zhurnal infektologii. 2019; 1(1); Pril.1: 137-8. (in Russian)
32. Nozdracheva A.V., Geusev E.V., Semenenko T.A Susceptibility of the population dynamics of the metropolis in attitude at the stage measles elimination in the period 2013-2017. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril.1: 90-1. (in Russian)
33. Rospotrebnadzor RF. Rossiya dostigla eliminatsii krasnukhi. Dostup:// https://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT_ID=11256 (data obrashcheniya 10.14.19)
34. *Modern approaches to diagnosis, treatment and prevention of m infections in children*: nauch. Trudy T.8/red. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V. SPb.: DNKTsIB. 2018 [Sovremennye podkhody k diagnostike, terapii I profilaktike infektsionnykh zabolevaniy u detey. Nauchnye trudy].
35. Rogozina N.V.,Chernova T.M., Lapina M.A. i dr. Why children are defenceless in the face of pertussis? *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 105. (in Russian)
36. NesterovaYu.V., babachenko I.V., Karasev V.V. Causes of prolonged cough in children and adolescents. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 88-9.(in Russian)
37. Ulukhanova L.U., Karnaeva N.S.,Gadzhimirzaeva A.G. i dr. Mumps: relevance at the present stage in the Republic of Dagestan. *Zhurnal infektologii*. 2019; 1(1); Pril. 1: 136-7.(inRussian)
38. Skripchenko N.V., Markova K.V., Vil'nits A.A. i dr. The clinical and epidemiological features of meningococcal infection in children during the period 2014-2018. *Zhurnal infektologii.* 2019; 1(1); Pril. 1:120-1. (in Russian)

Поступила 15 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Назарова Е.Л.[1], Тимофеева В.Ю.[2], Плехов В.Л.[2], Шардаков В.И.[1], Ковтунова М.Е.[1], Минаева Н.В.[1], Рылов А.В.[1], Парамонов И.В.[1]

СОСТОЯНИЕ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ – ДОНОРОВ ПЛАЗМЫ ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», 610027, г. Киров;

[2]Федеральное бюджетное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть № 52» Федерального медико-биологического агентства, 613040, г. Кирово-Чепецк, Кировская область

Плазма для фракционирования (ПДФ) является сырьем для производства препаратов крови. Профессиональные коллективы в силу их сплоченности и общности идей являются неоценимым резервом формирования активного донорства. В этой связи углубленное обследование доноров, имеющих контакт с неблагоприятными химическими факторами производственной среды, может способствовать разработке и внедрению комплекса мероприятий по ранней диагностике и профилактике заболеваний и в конечном итоге – поддержанию и увеличению числа донорского контингента. Обследовано 88 практически здоровых лиц – доноров ПДФ, имеющих профессиональный контакт с химическими веществами. Выявлены лабораторные критерии иммунодефицита с нарушением факторов неспецифической резистентности и активацией гуморального звена иммунной системы. Длительное существование выявленных отклонений может приводить к появлению клинических симптомов иммунной недостаточности в виде частых острых или хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний; аллергических реакций, аутоиммунных процессов и онкопатологии. Углубленные исследования функциональных показателей гомеостаза доноров ПДФ – работников химических производств - позволит прогнозировать развитие иммунодефицитных состояний, заболеваний на ранних сроках и сохранить их донороспособность.

Ключевые слова: *иммунитет; иммунодефицит: химические производства; донорство; плазма для фракционирования.*

Для цитирования: Назарова Е.Л., Тимофеева В.Ю., Плехов В.Л., Шардаков В.И., Ковтунова М.Е., Минаева Н.В., Рылов А.В., Парамонов И.В. Состояние иммунореактивности у работников химических производств – доноров плазмы для фракционирования. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 351-356.

Для корреспонденции: *Назарова Елена Львовна*, кандидат мед. наук, руководитель лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», 610017, г. Киров. E-mail: nazarova@niigpk.ru

---

Nazarova E.L.[1], Timofeeva V.Yu.[2], Plehov V.L.[2], Shardakov V.I.[1], Kovtunova M.Ye.[1], Minaeva N.V.[1], Rylov A.V.[1], Paramonov I.V.[1]

IMMUNOREACTIVITY STATUS IN WORKERS AT CHEMICAL INDUSTRY PLANT – DONORS OF PLASMA FOR FRACTIONATION

[1]Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, 610027, Russian Federation;
[2]Federal Health Care Hospital "Medical-sanitary unit №52" of the Federal Medical and Biological Agency, Kirovo-Chepetsk, 613040, Russian Federation

Human plasma for fractionation (HPF) is the starting material for manufacturing of a range of medicinal products. It is important that professional groups are an invaluable reserve for the formation of active donation due to their cohesion and common. An in-depth study of the donor's homeostasis

functional parameters, which are in contact with unfavorable chemical factors of the working environment especially, can facilitate the development and implementation of a set of measures for the early diagnosis and prevention of diseases, and, ultimately, the maintenance and increase in the number of donor contingents. 88 practically healthy individuals - donors of HPF, exposed to occupational contact with chemicals, were examined. Laboratory criteria of nonspecific resistance immunodeficiency and with activation of humoral immunity were found. The long existence of identified deviations can lead to the appearance of clinical symptoms of immune deficiency as frequent acute or chronic recurrent infectious and inflammatory diseases; allergic responses, autoimmune processes, and malignancy. A more in-depth immunological and regular screening of donors for HPF - workers in the chemical industry - will make it possible to predict the development of immune disorders and diseases at the early stages and preserve their donor ability.

K e y w o r d s : *immunity; chemical production; donation; plasma for fractionation.*

For citation: Nazarova E.L., Timofeeva V.Yu., Plehov V.L., Shardakov V.I., Kovtunova M.Ye., Minaeva N.V., Rylov A.V., Paramonov I.V. Immunoreactivity status in workers at chemical industry plant – donors of plasma for fractionation. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 351-356. (In Russian).

For correspondence: *Elena L. Nazarova*, MD, Ph.D., Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Immunology of the Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical Biological Agency, Kirov, 610027, Russian Federation. E-mail: nazarova@niigpk.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Крупнейшим базовым сегментом российской экономики являются химические промышленные комплексы. За последние годы в этой отрасли промышленности отмечен рост числа работников. Несмотря на проводимые профилактические мероприятия, в ряде случаев условия труда на подобных предприятиях не соответствуют санитарно-гигиеническим нормам. Основными причинами таких ситуаций являются недостатки технологии производства, неэффективность вентиляционных и очистных систем и высокая степень износа основных производственных фондов, которая по отдельным видам оборудования составляет от 80 до 100% [1, 2]. Ухудшение условий труда может отражаться на показателях профессиональной заболеваемости, которые, по данным Роспотребнадзора, в химической промышленности за последние 5 лет превышали среднероссийские и в отдельные годы достигали 3,21 случая на 10 000 работников [1]. Факторы производственной среды могут оказывать негативное воздействие на функциональное состояние различных органов и систем организма, включая иммунную [3, 4], обследование которой не входит в перечень обязательных диагностических тестов у работников химической промышленности [2]. Среди рабочих крупных промышленных концернов активно распространено донорство крови и ее компонентов, в том числе плазмы для фракционирования (ПДФ), являющейся сырьем для производства препаратов крови. В настоящее время лечебно-профилактические учреждения Российской Федерации испытывают значительный дефицит лекарственных иммунобиологических препаратов из крови и ее компонентов, связанный с возрастающими потребностями в их применении при оказании высокотехнологичной и специализированной медицинской помощи, недостаточным производством отечественных и дороговизной импортных препаратов [5, 6]. Учитывая то, что лекарственные средства имеют одно из приоритетных значений в арсенале современной медицины, актуальным является сохранение здоровья членов профессиональных коллективов, выступающих в качестве активных доноров и работающих на предприятиях с вредными условиями труда [7]. В отечественной и зарубежной научной лите-

ратуре данные по оценке влияния химических производственных факторов на состояние иммунной системы представлены довольно скудно [8–10], хотя от ее реактивности во многом зависит донороспособность населения. Поэтому исследование специфичности иммунологических реакций работников химических производств – доноров ПДФ, и разработка рекомендаций по мониторингу и коррекции их иммунного статуса исключительно актуальны. Особый интерес представляет выявление донозологического напряжения адаптационных механизмов, обеспечивающих физиологическую компенсацию вредных воздействий на организм работников, которое в практическом аспекте очень значимо. [2].

Цель исследования – оценка состояния иммунологической реактивности у работников химических производств – доноров ПДФ.

Материал и методы

Обследовано 88 практически здоровых лиц – доноров ПДФ – в возрасте от 25 лет до 61 года (медиана 37,5 лет), имеющих профессиональный контакт с химическими веществами (1-я группа). Среди них – 33 (37,5%) женщины и 55 (62,5%) мужчин. В группу сравнения вошли 90 доноров ПДФ (2-я группа), не контактирующих с какими-либо химическими неблагоприятными производственными факторами. Обе группы сопоставимы по гендерным и возрастным характеристикам. Иммунологический мониторинг осуществляли с помощью унифицированных лабораторных методов. Оценивали диагностическую значимость изменений количественного популяционного состава лимфоцитов, уровня ряда цитокинов, фагоцитарной активности нейтрофилов, их кислородзависимого микробицидного потенциала, концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig). Количественную оценку основных популяций лимфоцитов (Т- и В-клеток), а также субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов) проводили в лимфоцитотоксическом тесте, предложенном P.I. Terasaki (1978) и модифицированном в Республиканском центре иммунологического типирования тканей Российского НИИ гематологии и трансфузиологии г. Санкт-Петербурга (зав. центром – доктор мед. наук, профессор Л.Н. Бубнова). Для выявления поверхностных маркеров клеток использовали моноклональные антитела к антигенным детерминантам лимфоцитов CD3, CD4, CD8 и CD20, производства Ltd “Сорбент”, г. Москва. Определение уровня сывороточных цитокинов: фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), интерферона-гамма (ИФН-γ), интерлейкинов (ИЛ)-2, -6, -10, а также основных классов иммуноглобулинов G, A и M проводили с применением метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов (ООО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирской обл.) согласно инструкциям. Состояние факторов неспецифической резистентности анализировали, основываясь на результатах оценки фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАН) (С.Г. Потапова и соавт., 1977) по степени поглощения нейтрофилами периферической крови инертных частиц латекса (диаметром 1,1 мкм, производство Ltd. «Sigma», Германия). Кислородзависимую биоцидность фагоцитов оценивали на основании показателей теста восстановления нитросинего тетразолия (спонтанный и стимулированный пирогеналом НСТ) (М.Е. Виксман и А.Н. Маянский, 1979). Статистический анализ достоверности различия количественных показателей проводился по критериям Вилкоксона-Манна-Уитни и Стьюдента на основе созданной базы данных. Для подготовки данных к анализу использован программный продукт MS Office Excel 2018. Анализ полученных результатов выполнен в программе STADIA 8.0 /prof для Windows. Уровень достоверной значимости результатов был принят не меньше $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Одной из основных систем, принимающих участие в поддержании стабильного равновесия внутренней среды организма, является иммунитет. Нарушение иммунологической защиты является причиной развития большинства известных заболеваний: инфекционно-воспалительных, аутоиммунных, атопических и злокачественных новообразований. В настоящее время актуальная задача практического здравоохранения – снижение частоты развития

Характеристика состояния иммунной системы у доноров плазмы для фракционирования – работников химической промышленности

Показатель	1-я группа, *n* = 88		2-я группа, *n* = 90		*p*
	медиана	25–75‰ квартили	медиана	25–75‰ квартили	
CD3, %	68,4	60,1–71,5	68,2	60–76	> 0,05
CD3, клеток/мкл	1600	194–1967	1400,75	500–2300	> 0,05
CD4, %	35,2	30,7–40,1	37,5	31–44	> 0,05
CD4, клеток/мкл	873	677–1059	975	300–1500	> 0,05
CD8, %	20,1	16,6–23,1	19,5	15–24	> 0,05
CD8, клеток/мкл	462	359–587	457	100–800	> 0,05
CD4/CD8	1,785	1,57–2,10	1,97	1,4–2,6	> 0,05
CD20, %	16,05	12,6–20,2	18,37	12–26	> 0,05
CD20, клеток/мкл	390	278–477	429	100–900	> 0,05
IgG, г/л	14,3	10,8–22,8	14,85	9,7–20,0	> 0,05
IgA, г/л	2,55	1,8–3,6	1,65	1,0–2,3	< 0,01
IgM, г/л	2,2	1,5–3,5	1,24	0,6–2,0	< 0,001
ФАН, %	65,5	60–71	74,3	70–79	< 0,001
Фагоцитарный индекс	9,45	8,3–10,9	12,36	11–14	< 0,05
НСТ-спонтанный, %	7	6–10	11,78	10–14	< 0,01
Индекс стимуляции	1,71	1,55–2,00	2,97	2,0–2,4	< 0,01
ФНО-α, пг/мл	1,75	1,1–3,3	1,34	0–6	> 0,05
ИФН-γ, пг/мл	4,0	2,6–6,3	6,28	0–15	> 0,05
ИЛ-2, пг/мл	2,6	1,5–5,2	4,03	0–10	> 0,05
ИЛ-6, пг/мл	2,85	1,9–6,5	3,76	0–10	> 0,05
ИЛ-10, пг/мл	3,1	0,4–5,9	5,28	0–31	> 0,05

Примечание. *n* – число обследованных; *p* – достоверность различий показателя в группах обследованных.

иммуноопосредованных патологических процессов, заметный рост которых наблюдается в экологически неблагоприятных промышленных регионах. С этой целью осуществляются комплексные программы, включающие в себя лечебно-профилактические, гигиенические и технологические мероприятия. Вместе с тем, проведение лечебных мероприятий не всегда оказывается эффективным даже при соблюдении всех гигиенических и технологических требований, что прежде всего связано с воздействием вредных промышленных факторов, имеющих тропность к иммунной системе, приводящих к развитию самых разнообразных хронических заболеваний и, как следствие этого, снижению донороспособности населения [11].

Избранная нами категория обследованных – доноры ПДФ – работники химических производств, представляет особый интерес. Они проходят регулярные медицинские осмотры, предусмотренные особенностями производственного процесса, и дополнительное медицинское обследование перед сдачей плазмы. Значительная их часть является активными донорами, регулярно сдающими ПДФ. Кроме того, зачастую они представляют несколько поколений одной семьи. Все это способствует продвижению идей активного донорства в производственных коллективах и делает актуальной проблему поддержания их донорского потенциала.

Учитывая важную роль иммунной системы в поддержании гомеостаза организма, мы провели оценку базовых показателей, включая состояние клеточного, гуморального звеньев иммунитета и факторов неспецифической резистентности (см. таблицу).

В результате: у работников химических производств – доноров ПДФ – наблюдались достоверные отклонения иммунологических показателей в виде гипериммуноглобулинемии А

($p < 0,01$) и M ($p < 0,001$), снижения фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови ($p < 0,001$) и их поглотительных свойств ($p < 0,05$), а также ослабление спонтанной кислородзависимой биоцидности фагоцитов ($p < 0,01$).

Иммуноглобулины являются важнейшим компонентом иммунной системы. Они представляют собой фракцию растворимых сывороточных белков гамма-глобулинов, выполняющих функцию антител, специфичным к определенным антигенам, которые продуцируются плазматическими клетками. На основании различий в молекулярной массе, химических свойствах и биологической функции выделяют пять классов иммуноглобулинов. В исследовании проводилась оценка содержания трёх из них. lgM – эволюционно самый старый класс иммуноглобулинов. Содержание его в сыворотке крови составляет 5–10% от общего количества иммуноглобулинов. lgM синтезируется при первичном иммунном ответе и способен к активации комплемента, в связи с чем служит посредником в цитотоксических реакциях, играет важную роль в возникновении и поддержании аутоиммунных заболеваний. Иммуноглобулин класса А составляет 10–15% от всех иммуноглобулинов сыворотки крови, и увеличение его концентрации преимущественно наблюдается при воспалительных процессах на слизистых оболочках [12]. Таким образом, обнаруженное в нашем исследовании повышение уровня сывороточных IgM и IgA, может косвенно свидетельствовать о повреждении слизистых оболочек химическими факторами производственной среды с включением аутоиммунных механизмов.

Большую клиническую значимость имеет оценка функциональной активности нейтрофилов. Методы такой оценки основаны на определении ферментативной, адгезивной и фагоцитарной активности клеток. Наибольшее практическое распространение получили простые методы интегральной оценки физиологической активности нейтрофилов – определение активности фагоцитоза нейтрофилов на разных его этапах (в особенности адгезии и захвата частиц). Данные показатели в своей совокупности важны тем, что являются отражением степени токсического угнетения иммунокомпетентных клеток, циркулирующих в кровотоке, или, другими словами, отражением общей интоксикации организма не только продуктами деградации тканей, возникающими в течение воспалительного процесса, но и поступающими извне химическими веществами. Токсические вещества или метаболиты, в первую очередь, угнетают функцию фагоцитоза (иногда весьма значительно) без подавления адгезии, причем на первых этапах адгезия даже может усиливаться. И, напротив, стимуляция нейтрофилов (адекватными дозами стимуляторов или малыми дозами токсических веществ) усиливает одновременно и адгезию, и фагоцитоз [12]. Использованные в нашей работе тесты фагоцитоза и восстановления НСТ широко применяют для оценки функциональной активности нейтрофилов периферической крови. Они позволяют оценивать не только фагоцитарную и поглотительную способность фагоцитов, но и их окислительно-восстановительный потенциал. Обнаруженное снижение функциональных свойств нейтрофилов периферической крови у доноров ПДФ – работников химических производств, создает предпосылки для неэффективной элиминации инфекционных агентов при попадании их в организм и приобретения хронического, затяжного, рецидивирующего течения существующих инфекционно-воспалительных процессов.

Таким образом, доноры ПДФ – работники химических предприятий входят в группу риска развития аутоиммунных процессов и хронизации инфекционно-воспалительных заболеваний, что требует расширения перечня исследований, применяемых в рамках их периодических осмотров. Учитывая невысокую стоимость использованных иммунологических исследований, их внедрение не скажется на бюджетах предприятий, но поможет на ранних сроках выявить нарушение адаптивных и защитно-компенсаторных механизмов организма еще до появления клинических проявлений заболеваний.

Выводы

Высокие темпы роста заболеваемости и смертности трудоспособного населения – серьезная проблема здравоохранения Российской Федерации на современном этапе . Согласно прогнозам [1], до 2030 г. сокращение трудоспособного населения превысит 13 млн человек, при этом 80% из них прогнозируется на период

до 2020 г., в среднем на 1 млн человек ежегодно. Одним из факторов, влияющих на здоровье трудящихся, являются неблагоприятные условия труда. Поэтому необходимо поддерживать и сохранять донорский потенциал больших производственных коллективов, имеющих контакт с вредными факторами трудового процесса, в том числе и за счет углубленного их медицинского обследования. Разработка и внедрение комплекса мероприятий по ранней диагностике и профилактике возможных заболеваний, в конечном итоге, приведет к поддержанию и увеличению числа донорского контингента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валеева Э.Т., Бакиров А.Б., Каримова Л.К. *Профессиональный риск здоровью работников отдельных производств химической промышленности.* Уфа: Изд-во: ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»; 2015.
2. Шевницына О.Ю. Иммунно-физиологическая реакция организма человека в условиях кремнийорганического производства. Дисс. канд. биол. наук. Чебоксары, 2004. 111 с.
3. Долгих О.В., Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Пермякова Т.С., Отавина Е.А. Особенности воздействия вредных производственных химических факторов на иммунную систему работников производства продуктов органического синтеза. *Медицина труда и промышленная экология.* 2017; 11: 36-41.
4. Косова Л.Н. Профессиональный риск и состояние здоровья работников производства изделий из полиэтилена низкого давления. Дисс. канд. мед. наук. Оренбург, 2011. 118 с.
5. Ковтунова М.Е., Кашин К.П., Поздеев Н.М. Белковый состав сыворотки крови у доноров плазмы для фракционирования. *Вестник службы крови России.* 2012; 3: 37-40.
6. Орловецкая А.Г. Донорство крови как социальная практика: российская специфика. *Журнал исследований социальной политики*. 2017; 15 (1): 7-20.
7. Кашин К.П. Медико-социальная характеристика доноров плазмы для фракционирования: Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2012. 105 с.
8. Зайцева Н.В., Тараненко Л.А., Малютина Н.Н., Долгих О.В. Способ диагностики нарушений клеточного иммунитета у работников химических производств при воздействии формальдегида. Патент на изобретение RUS 2539391 29.01.2014 Россия, 2015.
9. Ренева Л.В., Волкова Л.В., Орлова Е.В. Сравнительная оценка уровня антител к антигенам, использованным для вакцинации доноров плазмы для фракционирования. *Пермский медицинский журнал.* 2016; 33 (4): 102-6
10. Старкова К.Г., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Дианова Д.Г., Пирогова Е.А., Вдовина Н.А., Лучникова В.А. Особенности иммунной регуляции у работников химического производства. *Российский иммунологический журнал*. 2015; 9 (3): 214-6.
11. Прокопьева О.Б. Оценка уровней онкомаркеров и состояния иммунной системы у работников промышленных предприятий г. Челябинска. Дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2003. 183 с.
12. Лебедев В.А, Понякина И.Д. *Иммунограмма в клинической практике.* Москва*:* Изд-во Триада-Х, 1999.

REFERENCES

1. Valeeva Je.T, Bakirov A.B., Karimova L.K. *Occupational risk health for chemical industry workers [Professionalny risk zdorovju rabotnikov otdelnyh proizvodstv himicheskoy promyshlennosty]*. Ufa: Izdatelstvo FBUN “Ufimsky NII meditsiny truda i ecologii cheloveka”, 2015. (in Russian)
2. Shevnitsyna O.Yu. *Immune-physiological reaction of the human body in the conditions of the silicon production*. Cand. of biol. sci. thesis. Cheboksary, 2004. (in Russian)
3. Dolgih O.V., Ulanova T.S., Karnazhitdkaya T.D., Permyakova T.S., Otavina E.A. Harmful industrial chemical factors impact features on the immune system of organic synthesis products workers. *Meditsina truda i promyshlennaya ecologiya*. 2017; 11: 36-41. (in Russian)
4. Kosova L.N. *Professional risk and health care status of workers from low-density polyethylene production*. Cand. of med. sci. thesis. Orenburg, 2011. (in Russian)
5. Kovtunova M. Je., Kashin K.P., Pozdeev N.M. The blood serum protein composition from plasma donors for fractionation. *Vestnik sluzhby krovi Rossii.* 2012; 3: 37-40. (in Russian)
6. Orlovetskaya A.G. Blood donation as a social practice: russian specificity. *Zhurnal issledovaniy socialnoi politiki.* 2017; 15 (1): 7-20. (in Russian)
7. Kashin K.P. *Medical and social characteristics of plasma donors for fractionation*: Cand. of med. sci. thesis. Sankt-Petersburg, 2012. (in Russian)
8. Zaitseva N.V., Taranenko L.A., Malutina N.N., Dolgih O.V. *Diagnostic method of the cellular immunity insufficiency in chemical workers exposed to formaldehyde*. Patent for the invention RUS 2539391 29.01.2014 Russia, 2015. (in Russian)
9. Reneva L.V., Volkova L.V., Orlova E.V. Comparative assessment of the antibodies level to antigens used to vaccinate plasma donors for fractionation. *Permskiy meditsinskyi zhurnal.* 2016; 33 (4): 102-6. (in Russian)
10. Starkova K.G., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Dianova D.G., Pirogova E.A., Vdovina N.A., Luchnikova V.A. Immune regulation features in chemical industry workers. *Rossiiskiy immunologitcheskiy zhurnal.* 2015; 9 (3): 214-6. (in Russian)
11. Prokopieva O.B. *Assessment of tumor markers levels and the immune system status in workers of industrial enterprises of the city of Chelyabinsk.* Cand. of med. sci. thesis. Chelyabinsk, 2003. 183 p. (in Russian)
12. Lebedev V.A., Ponyakina I.D. *Immunogram in clinical practice [Immunogramma v kinicheskoy pratike]*. Moscow: Izdayelstvo Triada-X, 1999. (in Russian)

Поступила 22 мая 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Артамонов А.А.[1], Карташова М.К.[2], Плотников Е.В.[3], Константинова Н.А.[4]

ГИПОМАГНИТНЫЕ УСЛОВИЯ: СПОСОБЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ И ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ

[1]Научно-исследовательский институт космической медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 115682, Москва;

[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)», 127994, Москва;

[3]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский томский политехнический университет», 634050, Томск;

[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – институт медико-биологических проблем Российской Академии наук», 123007, Москва

В Российской Федерации в 2009 г. были введены санитарные нормы (СанПиН 2.1.8/2.2.4.2489-09) по гипогеомагнитным полям в производственных, жилых и общественных зданиях и сооружениях. Гипомагнитные условия признаны как условия, которые способны нанести вред человеку. В СанПиН представлены рекомендации по ограничению времени нахождения в таких условиях. В данной обзорной работе рассматриваются вопросы, связанные с воздействием измененных гипомагнитных условий на живые организмы. Приведена информация по отклику различных живых объектов исследования на условия измененного магнитного поля Земли. В обзоре дается представление о современном состоянии вопроса. Показано, что в различных экспериментах моделируются гипомагнитные условия, которые характеризуются экранированием магнитного поля Земли от нескольких раз до тысячи . Рассматриваются два основных способа экранирования естественного магнитного поля Земли. Первый способ связан с использованием магнитных камер (экранов). Второй – основан на использовании колец Гельмгольца. Обсуждается различие этих способов экранирования. Предложен модифицированный способ оценки воздействия экранирования геомагнитного поля Земли на живые организмы. Модификация способа оценки заключается в учете времени воздействия (относительно времени жизненного цикла живого организма) измененных условий. На обсуждение вынесено предложение по стандартизации проведения экспериментальных исследований в данной области знаний.

Ключевые слова: *гипомагнитные условия; геомагнитное поле; экранирование; кольца Гельмгольца; гипомагнитная камера.*

Для цитирования: Артамонов А.А., Карташова М.К., Плотников Е.В., Константинова Н.А. Гипомагнитные условия: способы моделирования и оценка воздействия. *Медицина экстремальных состояний.* 2019; 21(3): 357-370.

Для корреспонденции: *Артамонов Антон Анатольевич*, кандидат физ.-мат. наук, ведущий инженер НИИ космической медицины ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», 115682, г. Москва. E-mail: anton.art.an@gmail.com

Artamonov A.A.[1], Kartashova M.K.[2], Plotnikov E.V.[3], Konstantinova N.A.[4]

HYPOMAGNETIC CONDITIONS: MODELING METHODS AND IMPACT ASSESSMENT

[1]Research Institute of Space Medicine of the Federal Research and Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Russia, Moscow, 115682, Russian Federation;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 127994, Russian Federation;
[3]National Research Tomsk Polytechnical University, Tomsk, 634050, Russian Federation;
[4]State Scientific Center of the Russian Federation - Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences123007, Russia, Moscow

In the Russian Federation, there were introduced sanitary standards (SanPin 2.1.8 / 2.2.4.2489-09) for hypogeomagnetic fields in industrial, residential and public buildings and structures. Hypomagnetic conditions are recognized as conditions that can harm a person. SanPin provides recommendations on limiting the time spent in such conditions. This review paper addresses issues related to the impact of altered hypomagnetic conditions on living organisms. Information is given on the response of various living objects under study to the conditions of the altered magnetic field of the Earth. The review gives an idea of the current status of the issue. Hypomagnetic conditions are shown to be simulated in various experiments, characterized by shielding the Earth's magnetic field from several times to a thousand times. Two main methods of screening the natural magnetic field of the earth are considered. The first method involves the use of magnetic cameras (screens). The second method is based on the use of Helmholtz rings. The difference between these shielding methods is discussed. A modified method for assessing the impact of shielding the Earth's geomagnetic field on living organisms is proposed. The modification of the assessment method consists in taking into account the exposure time (relative to the life cycle of a living organism) of the changed conditions. For discussion, a proposal was made to standardize the conduct of experimental research in this field of knowledge.

Keywords: *hypomagnetic conditions; geomagnetic field; shielding; Helmholtz rings; hypomagnetic chamber.*

For citation: Artamonov A.A., Kartashova M.K., Plotnikov E.V., Konstantinova N.A. Hypomagnetic conditions: modeling methods and impact assessment. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 357-370. (In Russian).

For correspondence: *Anton A. Artamonov*, MD, Ph.D., Leading Engineer Research Institute of Space Medicine of the Federal Research and Medical Center of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, 115682, Russian Federation. E-mail:anton.art.an@gmail.com

Information about authors: Artamonov A.A., https://orcid.org/0000-0002-7543-9611; Plotnikov E.V., https://orcid.org/0000-0002-4374-6422; SCOPUS № 56432612900; Konstantinova N.A., SCOPUS № 57198184803.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

В Российской Федерации впервые в Мире (2009 г.) ввели санитарные нормы (СанПиН 2.1.8/2.2.4.2489-09) по гипогеомагнитным полям (ГГМП) в производственных, жилых и общественных зданиях и сооружениях, что говорит о серьезном отношении специалистов к фактору пониженного магнитного поля Земли (геомагнитное поле – ГМП). СанПиН вводит достаточно жесткие нормы. Так, при понижении геомагнитного поля в 4 раза, можно находиться в таких условиях не более 2 ч за смену. В условиях пилотируемого космического полета на Луну или Марс возможны очень сильные изменения магнитного поля. На большой территории лунной поверхности магнитное поле ослаблено в 1000 раз относительно земного ГМП. При этом космонавты будут достаточно длительный срок пребывать в гипомагнитных условиях. Поэтому есть опасения, что к неблагоприятным космическим факторам (невесомость/гипогравитация, космическая радиация) прибавится еще и гипомагнитное влияние [1]. Существует несколько работ, связанных с вопросом совместного действия космических факторов пилотируемого полета на Луну [2, 3]. В частности были обнаружены сильные изменения в психо-эмоциональной сфере, во время экспериментов при моделировании измененного ГМП. При условиях, характерных для магнитной обстановки на МКС, проводимость кожи испытуемых была сильно дифференцирована [4].

Исследования влияния гипогеомагнитного поля на живые объекты и человека продолжаются, и пока нет достаточно ясного понимания механизмов действия этого влияния.

Предположительный механизм действия магнитного поля на организм животных рассматривался в работах [5, 3], но он пока не нашел своего экспериментального подтверждения. В обзоре [6] представлены научные результаты, связанные с изучением влияния магнитного поля на воду. Вода рассматривалась как один из проводников воздействия магнитного поля на живые организмы. Однако магнитная проницаемость воды близка к единице, что не в полной мере согласуется с теми изменениями, которые происходят в воде и, по-видимому, обусловлены другими причинами. До сих пор нет ясной картины действия магнитного поля на живые объекты и тем более его отсутствия или заметного ослабления. Продолжаются научные (теоретические и эмпирические) исследования влияния гипомагнитных условий на биологические объекты. Обзору этих исследований посвящена данная работа.

Методы моделирования гипомагнитных условий

Существуют два основных способа моделирования гипомагнитной обстановки, они принципиально различны. Первый способ – кольца Гельмгольца (КГ) в различных их модификациях [6, 7]. Особенность их в том, что КГ не препятствуют прохождению электромагнитного излучения (ЭМИ) в исследовательский объём. Интенсивность естественного магнитного поля Земли можно экранировать с заданной точностью или генерировать дополнительное искусственно созданное магнитное поле. Второй способ – гипомагнитные камеры. Эти камеры представляют собой замкнутые исследовательские объемы, которые, помимо экранирования магнитного поля Земли, способны экранировать ЭМИ [9]. В этом главное и очень важное различие между двумя способами защиты от внешних магнитных полей. Мы хотим обратить внимание на то, что эти способы создания гипомагнитных условий неравнозначны. Наше предположение заключается в том, что гипомагнитные камеры оказывают на живые объекты исследования комбинированное воздействие, обусловленное экранированием магнитного поля и электромагнитного излучения Земли. Поэтому результаты, полученные в экспериментах с гипомагнитными камерами неправомерно ассоциировать только с гипомагнитными условиями, необходимо учитывать и экранирование ЭМИ. В таблице мы приводим список различных исследований и их результаты. В графе «Создание гипомагнитных условий» указывается способ создания гипомагнитных условий и время экспозиции. Это позволяет оценить объем «чистых» экспериментов, где осуществлялась экранировка только магнитного поля Земли (кольца Гельмгольца). Также мы уделили внимание времени экспозиции и степени экранирования. Эти данные (где это возможно) приведены в графе «Результаты исследования». Степень экранирования ГМП во многом зависит от тех условий, которые необходимо моделировать в эксперименте. Как правило, моделируют магнитные условия, такие как на поверхности Луны (примерно в 1000 раз магнитное поле на Луне слабее земного), или воссоздают условия, адекватные условиям на различных технологических объектах и бункерах, где ослабление ГМП не превышает нескольких десятков раз. Время нахождения в гипомагнитных условиях зависит от выбора биологических объектов. Для человека время зачастую не превышает нескольких часов, для клеточных культур время составляет порядка нескольких дней, для животных и птиц – от дней до нескольких месяцев.

Экспериментальные данные по воздействию гипомагнитных условий на биологические объекты

Обзор современной литературы (см. таблицу) по вопросу действия гипомагнитных условий на биологические объекты показал, что результаты различаются между собой. В рассмотренной литературе не описан ясно механизм действия ослабленного магнитного поля на биологические объекты.

Анализируя таблицу, мы можем отметить, что эксперименты, связанные с человеком проходили, как правило, не более двух часов. При этом ослабление величины ГМП в рабочем объеме

Результаты воздействия моделируемых гипомагнитных условий на биологические объекты					
Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Человек, клетки человека					
Человек	Кольца	(500 раз) 0,1 ± 0,4 мкТл	1 ч 17 мин	Ослабляется когнитивная деятельность человека. Повышается число ошибок выполнения задания на общем фоне увеличения времени выполнения заданий. Рассматривались тесты на определение времени простой двигательной активности, идентификацию букв, кратковременную память о цвете. Обнаруженные эффекты воздействия ГГМП на когнитивные функции человека, достаточно слабые, даже несмотря на большую статистику и специальные методы обработки данных.	[10]
	Естественные изменения геомагнитного поля Земли			Ухудшение деятельности сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем, снижение работоспособности. Рассматривались естественные изменения, связанные с магнитными бурями: как правило, значение ГМП перед магнитной бурей снижается на несколько десятков процентов, потом резко повышается. Иногда повышение достигает половины от значений ГМП. Длительность этих процессов от нескольких часов до нескольких дней.	[11]
	Кольца	(5000 раз) < 10 нТл	1 ч	Выявлено влияние ГГМП на сердечно-сосудистую систему и микроциркуляцию: скорость капиллярного кровотока увеличилась, а позже вернулась в норму при возвращении в привычные условия. Диастолическое давление при ГГМП уменьшилось, а также значительно понизилось сердцебиение на время эксперимента.	[12]
	Кольца	(5000 раз) < 10 нТл	1 ч	Увеличивается скорость капиллярного кровотока (на 22,4%), уменьшается частота сердечных сокращений и снижается диастолическое артериальное давление.	[13]
	Кольца	(500 раз) 0,1 ± 0,4 мкТл	1 ч 17 мин	Угнетаются когнитивные функции человека, что выражается в росте количества ошибок и увеличении времени, необходимом для выполнения заданий.	[14].
	Кольца	(500 раз) 0,1 ± 0,4 мкТл	1 ч	Незначительное улучшение цветовой кратковременной памяти у женщин и, наоборот, – ухудшение у мужчин. Из-за различия отклика у мужчин и женщин на гипомагнитные условия, остается открытым вопрос о влиянии на некоторые когнитивные функции человека со стороны гипомагнитных условий.	[15]

Продолжение таблицы на стр. 361–365.

Продолжение таблицы. Начало на стр. 360.

Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Человек, клетки человека					
Кровь человека	Кольца	(500 раз) < 0,1 ± 0,4 мкТл	48 ч	На концентрацию цинка в плазме ГГМП не оказывало существенного влияния. Концентрация меди оказалась чувствительной к магнитному полю. Потеря ионов меди из плазмы больше в ГГМП, чем при нормальных условиях. Этот результат указывает на чувствительность связывания ионов меди с сывороточными белками и / или транспорта через клеточные мембраны в условиях отсутствия нормального геомагнитного поля.	[16]
	Кольца	(50 раз) < 1 мкТл	72 ч	Снижении активности ферментов (aminotransferase и alanine aminotransferase) на 24–31% в сыворотки крови человека, за счет этого проявляется сильнее гемолиз. Как предполагают авторы, это связано с процессами денатурации и деградации, которые протекали быстрее в условиях ГГМП.	[21]
Бактерии (выделенные у людей)	Камера	(500 раз) < 0,1 мкТл	6 дней	Были обнаружены два типа микроорганизмов: штаммы чувствительные и штаммы нечувствительные к компенсации геомагнитного поля. Магниточувствительные штаммы представляют примерно одну треть проанализированных образцов, статистический анализ показывает общую тенденцию снижения устойчивости к антибиотикам.	[17]
Активные формы кислорода (АФК) в клетках нейробластомы человека	Камера	(18 раз) 2,74 ± 0,07 мкТл	60 ч с регистрацией параметров каждые 6 ч	Воздействие ГГМП приводило к снижению АФК. Восстановление исходного уровня АФК с помощью дополнительного количества H_2O_2 сохраняло усиленную ГГМП пролиферацию клеток. В этом исследовании применяли гипомагнитную камеру, состоящую из пермаллоя. Благодаря конструкции камеры удалось добиться экранировки постоянного магнитного поля Земли до значений 22 ± 1 нТл. Однако воздействие техногенного переменного (с частотой 50 Гц) магнитного поля удалось экранировать до значений 2,74 ± 0,07 мкТл. – это лучший результат, который удалось получить исследователям.	[18]
Клетки человека	Камера	(4167 раз) 12 ± 2 нТл	6 ч	Исследования показали, что ГГМП может влиять на развитие эмбриона, пролиферацию клеток, а также на сборку тубулина *in vitro*. Было выявлено 2464 дифференциально экспрессированных гена, 216 из которых были усилены и 2248 из которых были ослаблены после воздействия ГГМП.	[19]

Продолжение таблицы на стр. 362–365.

Продолжение таблицы. Начало на стр. 360.

Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Человек, клетки человека					
Клетки линии HeLa и VH-10	Камера	(260 раз) 0,192 ± 0,05 кТл	1 и 3 ч	Показано, что белок P-53 и опосредуемые им сигнальные пути активно вовлечены в адаптацию клетки к условиям гипогеомагнитного поля, что является сходным процессом с клеточным ответом на повреждение ДНК. Белок появляется уже через 1 ч экспозиции в ГГМП, что подтверждается ярким свечением клеток, связанным с белком P-53 маркером.	[20]
Эритроциты	Камера	(100 раз) < 0,5 мкТл	1 ч	Было обнаружено, что с увеличением экранирования магнитного поля Земли увеличивается осмотическая резистентность эритроцитов, что активно влияло на регуляцию энергетического метаболизма клеток и водно-солевого обмена.	[22]
Грызуны					
Крысы в условиях имитации невесомости	Камера	(167 раз) < 300 нТл	28 дней.	Гипомагнитные поля могут усугубить потерю минеральной плотности кости и изменить биомеханические характеристики бедра у крыс без нагрузки на задние конечности. Эксперимент на крысах проводился в комбинации с вывешиванием (моделирование безопорности задних конечностей крыс – физиологическая модель невесомости, применяемая в НАСА). Контрольная группа крыс так же подвергалась вывешиванию. Вывешивание производилось за хвост крысы, таким образом, чтобы угол между поверхностью и телом крысы составлял 30° от горизонта.	[23]
Крысы	Кольца	(5 раз) < 10 мкТл	10 дней, по 19 ч в сут	Межвидовая агрессивность крыс – основной результат эксперимента. При этом обнаруживаются депрессивноподобное поведение, диагностируемое по увеличению времени пассивного и снижению продолжительности активного плавания в тесте Порсолта, и возрастание внутривидовой агрессивности. В статье отмечается, что также происходило экранирование и электромагнитного фона Земли.	[24]
	Кольца	(5 раз) < 10 мкТл	по 5, 10 и 21 день	Обнаружено угнетающее действие на тонус ЦНС, что выражается в снижении двигательной активности, абсолютных мощностей ритмов ЭЭГ и уровня нейрональной активации, а также снижение антиноцицептивного ответа и повышение агрессивности.	[25]

Продолжение таблицы на стр. 363–365.

Продолжение таблицы. Начало на стр. 360.

Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Грызуны					
Крысы	Кольца	(1000 раз) < 50 нТл	21 день	Было выявлено выраженное нейротропное действие при длительной (в течение 25 и 10 сут) экспозиции в ГГМП. Иммуногистохимический анализ показал отсутствие значимых различий между контрольной и опытными группами крыс по общему уровню экспрессии c-fos. Обнаружено снижение числа клеток, содержащих μ-опиоидные рецепторы, под влиянием ГГМП (наиболее выраженное изменение в структурах таламуса и сером веществе).	[28]
Мыши и нейробласты мыши	Камера + Кольца	(250 раз) < 200 нТл	7 дней	Воздействие ГГМП (< 200 нТл), создаваемого камерой экранирования магнитного поля, способствует пролиферации нейральных клеток-предшественников / стволовых клеток (НКП/СК) от мышей C57BL/6. После семидневного воздействия ГГМП первичные нейросферы (НС) были значительно больше по размеру, и в два раза больше НКП/ СК собирали из неонатальных НС по сравнению с контролями ГМП. Способность к самообновлению и мультипотентность НС сохранялись, так как ГГМП-экспонированные НС были положительными для маркеров НКП и могли дифференцироваться в нейроны и астроцит / глиальные клетки и проходить непрерывно. Кроме того, у взрослых мышей, подвергшихся воздействию ГГМП в течение одного мес, было обнаружено большее количество пролиферативных клеток в субвентрикулярной зоне. Эти данные показывают, что постоянное воздействие ГГМП увеличивает пролиферацию НКП / СК *in vitro* и *in vivo*.	[26; 27]
Эмбриональные фибробласты мыши	Камера	(250 раз) < 200 нТл	7 дней	Снижение жизнеспособности клеток и их способности к адгезии, изменение морфологии монослоя. Наблюдались двухклеточные зародыши мыши, было обнаружено, что увеличивается проницаемость плазматических мембран, происходит реорганизация цитоскелета за счет перераспределения альфа-актина. Наблюдаются также нарушения пространственной ориентации бластомеров, в результате чего развитие двухклеточных зародышей не достигает стадии бластоцисты и развитие останавливается.	[29]

Продолжение таблицы на стр. 364–365.

Продолжение таблицы. Начало на стр. 360.

Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Насекомые					
Мухи	Кольца	(500 раз) < 100 нТл	20 ч	Значительное увеличение чувствительности в нервных клетках от первого оптического ганглия в популяции мух, развившихся из куколок, подвергшихся воздействию ГГМП	[30]
	Кольца	(500 раз) < 100 нТл	150 дней для 10 популяций	В эксперименте производилась экспозиция дрозофил в ГГМП на протяжении нескольких поколений (10 поколений). В каждом поколении мух проводилась стандартная проверка способности к зрительному обучению и памяти. В результате было выявлено ухудшение памяти и способности к обучению у дрозофил с каждым последующим поколением. В результате 10-е поколение мух оказалось полностью недееспособным. Обратный же процесс в естественных условиях (естественное геомагнитное поле Земли) привел к исходному состоянию популяцию мух в 6-м поколении.	[31]
Грибы и микромицеты					
Микромицеты	Камера	(25 раз) < 2 мкТл	20 ч	Значительное временное запаздывание фазы спороношения и/или ингибирование процессов образования спор, морфологические изменения клеток грибов.	[32]
	Камера + кольца	(1000 раз) < 50 нТл	1 день	В работе было выполнено сильное (в 1000 раз) экранирование ГМП. В этих условиях грибной мицелий демонстрировал круговой рост в отличие от нормальных магнитных условий, при которых рост мицелия характеризовался определенным направлением.	[33]
Грибы	Камера	(500 раз) < 100 нТл	20 ч	Апикальный рост мицелия грибов *Ulocladium œnsortiale*, *Neurospora crassa*, *Mucor* sp. имеет кругообразный характер в гипомагнитных условиях, характерных для таковых на поверхности Луны.	[34]
Прочие					
Личинки японского тритона	Камера + кольца	(10 000 раз) < 5 нТл	5 дней	Общее замедление развития, неправильное формирование позвоночника (искривление) и глаз (уродливые глаза). У экспериментальной группы наблюдалось также двуглавость и выпячивание кишечника у некоторых личинок тритона.	[35]
Рыбы	Кольца	(2 раза) < 22,4 мкТл	1 ч	Снижение протеолитической и амилолитической активности слизистой оболочки кишечника карася.	[36]

Окончание таблицы на стр. 365

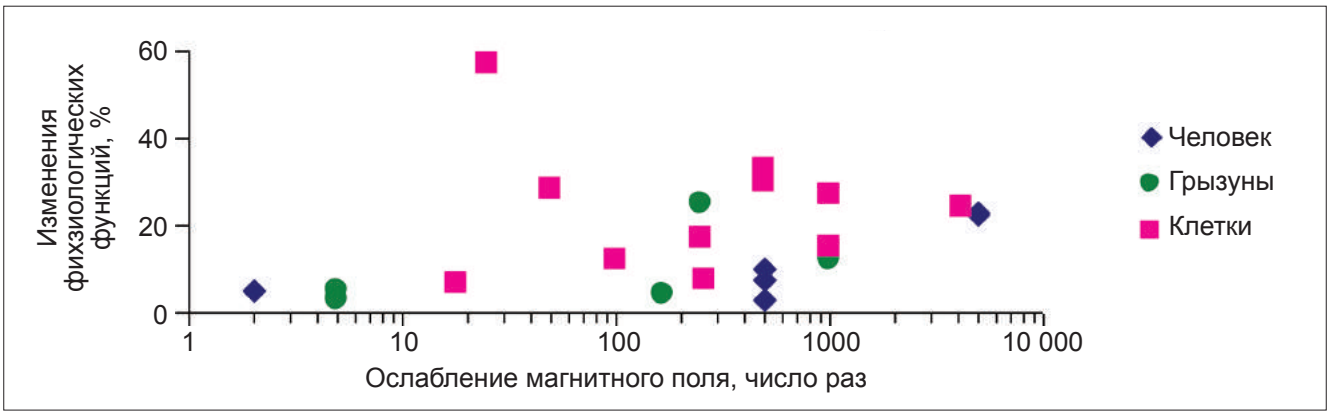
Окончание таблицы. Начало на стр. 360.

Объект исследования	Создание гипомагнитных условий			Результат исследования	Литературный источник
	способ экранирования	ослабление магнитного поля	время экспозиции		
Прочие					
Моллюски	Камера	(95 раз) < 0,6 мкТл	1,5 мес	1. Индекс подвижности (на последних стадиях развития моллюска) в ГГМП увеличивается. 2. В ГГМП снижается доля тератогенных эффектов. 3. Гибель или полное прекращение роста ювенильных моллюсков при резком повышении индукции магнитного поля до нормального геомагнитного уровня. 4. Адаптация моллюсков к магнитным условиям.	[37]
Эмбрион японского перепела	Кольца	(95 раз) < 0,6 мкТл	4–10 сут	Некоторые серьезные нарушения у эмбрионов японского перепела при его формировании в гипомагнитных условиях не совместимы с нормальной жизнедеятельностью. В частности обнаружены серьезные нарушения в формировании сердечно-сосудистой системы, нарушения и в других системах организма эмбриона, заметное отставание в развитии.	[38]
Тюлень	Кольца	–	1 ч	Исследовалось воздействие переменного магнитного поля (моделировали магнитную бурю), в несколько раз превышающее магнитное поле Земли, на поведенческие особенности половозрелой самки серого тюленя, при этом наблюдалась повышенная возбудимость животного при действии моделируемых возмущений ГМП.	[39]

было в 100–1000 раз. Для моделирования условий космического полета на Луну, времени моделирования в несколько часов не достаточно.

Наибольшее время моделирования гипомагнитных условий было использовано в эксперименте с мухами и моллюсками. Достаточно длительные эксперименты проведены с клеточными культурами и микроорганизмами. Интенсивность экранировки ГМП варьировалась от 2 до 1000 раз. Однако при моделировании магнитных лунных условий необходимо ориентироваться на значения интенсивности магнитного поля до 100 нТл. Помимо этого необходимо учитывать реальные сроки нахождения на лунной поверхности.

Если рассматривать время нахождения в экспериментальных условиях относительно жизненного цикла биологического объекта, то можно говорить о сильном различии этого времени для человека и, например, для клеточных культур и микроорганизмов, которые успевают за время нахождения в экспериментальных условиях пройти свой жизненный цикл. В связи с этим, мы предлагаем учитывать временной параметр: отношение времени проведенного в экспериментальных условиях ко времени жизненного цикла. По мнению авторов, этот показатель также важно использовать при анализе результатов эксперимента, как и степень ослабления ГМП.



Физиологический отклик на условия геомагнитного экранирования.

На рисунке графически представлены результаты, описанные в таблице. Были отобраны три основные группы: человек, грызуны, клетки.

В большинстве экспериментов люди находились в ГГМП не более двух ч, и результат воздействия ГГМП не превышает 25%. Грызуны находились в ГГМП до нескольких дней, что составляет менее 1% их жизненного цикла. Как и для человека, результат воздействия ГГМП на функции организма не превышал 25%. Для клеточных культур и микромицетов воздействие ГГМП более выраженное и в некоторых случаях превышает 50%. При этом клеточные культуры во всех экспериментах находились в экспериментальных условиях весь свой жизненный цикл. Таким образом, мы можем отметить, что относительное время нахождения в условиях ослабленного ГМП – важный фактор, влияющий на результат экспериментов. Так же важна сложность рассматриваемого живого организма. Поскольку, чем более развит организм, тем ответ на внешнее воздействие сложнее.

Как видно из таблицы, примерно 1/3 экспериментов была реализована с использованием гипомагнитной камеры. Мы не можем утверждать, что эти эксперименты показывают действительно роль только экранирования магнитного поля Земли. Авторами данных работ не принят во внимание тот факт (по крайней мере, это не отражено в описанных выше статьях), что гипомагнитные камеры экранируют также и электромагнитное излучение. Стоит отметить, что эксперименты с участием человека проводились только с использованием КГ. В этом отношении серия экспериментов с участием человека может считаться соответствующей заявленной цели (а именно – оценить влияние ГГМП на организм человека). Однако, если мы будем рассматривать возможную миссию на Луну и другие небесные тела, то необходимо учитывать влияние измененного ЭМИ. Совершенно понятно, что спектр ЭМИ, например на Луне будет кардинально отличаться от такового на Земле. Из-за существующей сейсмики Земли, интенсивность ЭМИ будет более высокой, чем на Луне, и спектр более широкий. При отсутствии привычного для человека земного электромагнитного фона, будет наблюдаться ЭМИ техногенного происхождения, сформированного оборудованием внутри космического корабля. Стоит отметить, по-видимому, в спектре ЭМИ в условиях лунной миссии будут преобладать частоты Wi-Fi – 2,4 ГГц. И, видимо, необходимо аккумулировать знания по действию на живые организмы и человека именно этой техногенной частоты ЭМИ.

Механизм действия электромагнитного поля на живые объекты хорошо изучен и понятен [40–45]. ЭМИ, прежде всего, оказывает влияние на наиболее восприимчивые системы организма человека: нервную, иммунную, эндокринную и половую [46]. Есть исследования, доказывающие, что сильному действию ЭМИ подвержена сердечно сосудистая система человека [47]. При этом ЭМ-поля рассматриваются как дополнительный фактор стресса. В современном мире техногенное ЭМИ в десятки тысяч раз превос-

ходит интенсивность естественного электромагнитного фона. Рекомендован временной и пространственный способ защиты. Предполагается ограничивать время нахождения у источников техногенного ЭМИ и увеличивать, по возможности, расстояния к ним. Но в условиях космического корабля эти рекомендации выполнить невозможно. Поэтому необходимо искать пути по уменьшению ЭМИ оборудованием космических аппаратов. Вместе с тем необходимы меры профилактики негативного влияния ГГМП (особенно с учетом результатов [48], показывающих возникновение агрессии у лабораторных крыс при длительном нахождении в условии ГГМП) и измененного электромагнитного фона на человека в условиях пилотируемого полета на борту космического аппарата.

Заключение

Определенное число работ, связанных с изучением действия ослабленного магнитного поля на живые организмы, можно считать выполненными некорректно, поскольку не принимался во внимание факт экранирования электромагнитного излучения гипомагнитной камерой.

В рассмотренных работах не представлен хорошо обоснованный механизм действия ослабленного магнитного поля на живые организмы.

В условиях космического полета, по-видимому, именно электромагнитное излучение бортового оборудования, а не ослабленное магнитное поле, будет создавать реальную угрозу для здоровья космонавтов. Тот факт, что поддержание магнитного поля с помощью постоянных магнитов без затраты энергетических ресурсов позволяет надеяться, что не понадобятся серьезные материальные затраты на разработку системы профилактики гипомагнитных воздействий в случае полета на Луну, Марс и при полете в межпланетном пространстве. Поэтому предполагается, что необходимо сосредоточиться на изучении синергетического действия ионизирующего и неионизирующего излучения и гипомагнитных условий. По возможности следует моделировать внешние условия, близкие к таковым, для будущих космических миссий. Ценность экспериментальных данных будет выше, если они будут получены в близких экспериментальных условиях. На сегодняшний день нет единого подхода к моделированию ГГМП. Различаются как способы экранировки (КГ, гипомагнитные камеры), так и время и величина экранировки (различия в экспериментальных условиях могут быть в 1000 раз).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Труханов К.А. Некоторые магнитобиологические аспекты длительных и дальних космических полетов. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2003; 4(5): 584–9.
2. Mo W., Liu Y., & He R. Hypomagnetic field, an ignorable environmental factor in space. *Sci China Life Sci.* 2014; 57(7): 726–8.
3. Jia B., Shang P. *Research progress of biological effects of hypomagnetic fields*. *Space Medicine & Medical Engineering*. 2006; 04.
4. Del Seppia C., Mezzasalma L., Messerotti M. et al. Simulation of the geomagnetic field experienced by the International Space Station in its revolution around the Earth: effects on psychophysiological responses to affective picture viewing. *Neuroscience letters*. 2006; 400(3): 197–202.
5. Mo W. C., Liu Y., & He R.Q. A biological perspective of the hypomagnetic field: from definition towards mechanism. *Prog. Biochem. Biophys*. 2012; 39(9): 835–42.
6. Власов В.А., Мышкин В.Ф., Хан В.А. и соавт. Анализ процессов, обуславливающих влияние магнитного поля на структуру и свойства воды. *Политематический сетевой электронный научный журнал Кубанского государственного аграрного университета. Научный журнал КубГАУ.* 2012; 81(07): 1–13.
7. Фишбейн Л.А., , Бушманов В.И. Сравнение пространственной неоднородности магнитных полей колец Гельмгольца и цилиндрических соленоидов. *Инновации в науке.* 2015; 44: 7–12.
8. Гормаков А.Н., , Ульянов И.А. Расчет и моделирование магнитных полей, создаваемых системой» кольца гельмгольца–соленоид». *Фундаментальные исследования.* 2015; 3-0: 40–5 .
9. Гудошников С.А., Венедиктов С.Н., Гребенщиков Ю.Б. и соавт. Экранирующая камера для ослабления магнитного поля Земли на основе рулонных магнитных материалов. *Измерительная техника.* 2012; 3: 58–61.
10. Бинги В.Н., Саримов Р.М., & Миляев В.А. Влияние компенсации геомагнитного поля на когнитивные процессы человека. *Биофизика.* 2008; 53(5): 856–66.
11. Любимов В.В., Рагульская М.В. Электромагнитные поля, их биотропность и нормы экологической безопасности. *Успехи современной радиоэлектроники.* 2004; 3: 74–80.
12. Gurfinkel Y I., At'kov O.Y., Vasin A.L. et al. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. *Life sciences in space research*. 2016; 8: 1–7.

13. Гурфинкель Ю.И., Васин А.Л., Матвеева Т.А., & Сасонко М.Л. Оценка влияния гипомагнитных условий на капиллярный кровоток, артериальное давление и частоту сердечных сокращений. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2014; 48(2): 24–30.
14. Саримов Р.М. Влияние гипомагнитных условий на некоторые психофизиологические реакции человека. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва: 2009.
15. Бинги В.Н., Заруцкий А.А., Капранов С.В. и соавт. Метод исследования влияния» магнитного вакуума» на цветовую память человека. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2005; 45(4): 451–6.
16. Ciortea L.I., Morariu V.V., Todoran A., & Popescu S. Life in zero magnetic field. III. Effect on zinc and copper in human blood serum during in vitro aging. *Electro-and Magnetobiology*. 2001; 20(2): 127–39.
17. Poiata A., Creanga D. E., & Morariu V. V. 2003. Life in zero magnetic field. VE coli resistance to antibiotics. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2003; 22(2-3): 171–82.
18. Zhang H.T., Zhang Z.J., Mo W.C. et al. Shielding of the geomagnetic field reduces hydrogen peroxide production in human neuroblastoma cell and inhibits the activity of CuZn superoxide dismutase. *Protein & cell*. 2017; 8(7): 527–37.
19. Mo W., Liu Y., Bartlett P.F., & He R. Transcriptome profile of human neuroblastoma cells in the hypomagnetic field. *Science China Life Sciences*. 2014; 57(4): 448–61.
20. Куранова М.Л., Павлов А.Е., Спивак И.М. и соавт (2010). Воздействие гипомагнитного поля на живые системы. *Biological communications*. 2010; 4: 99–107. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vozdeystvie-gipomagnitnogo-polya-na-zhivye-sistemy (дата обращения: 13.03.2019).
21. Ciorba D., & Morariu V.V. Life in zero magnetic field. III. Activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase during in vitro aging of human blood. *Electro-and Magnetobiology*. 2001; 20(3): 313–21.
22. Куликов В.Ю., Козяева Е.А., Тимофеева Ю.С., Емельяненко Т.А. Осмотическая резистентность эритроцитов в условиях различной напряженности геомагнитного поля и при действии дигоксина в условиях *in vitro*. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2010; 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osmoticheskaya-rezistentnost-eritrotsitov-v-usloviyah-razlichnoy-napryazhennosti-geomagnitnogo-polya-i-pri-deystvii-digoksina-v (дата обращения: 13.03.2019).
23. Jia B. et al. A hypomagnetic field aggravates bone loss induced by hindlimb unloading in rat femurs. *PloS one*. 2014; 9(8): e105604.
24. Темурьянц Н.А., Туманянц К.Н., Костюк А.С. и соавт. Участие опиоидной системы в изменении агрессивного поведения крыс в условиях электромагнитного экранирования. *Ученые записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия: Биология, химия*. 2014; 27(3): 160–8.
25. Гуль Е.В. Поведение и функциональное состояние ЦНС крыс после пребывания в моделируемых гипогеомагнитных условиях. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Томск: ТГУ: 2014.
26. Fu J. P., Mo W.C., Liu et al. Elimination of the geomagnetic field stimulates the proliferation of mouse neural progenitor and stem cells. *Protein & cell*. 2016; 7(9): 624–37.
27. Fu J. P., Mo W.C., Liu Y., & He R.Q. Decline of cell viability and mitochondrial activity in mouse skeletal muscle cell in a hypomagnetic field. *Bioelectromagnetics*. 2016; 37(4): 212–22.
28. Ходанович М.Ю., Гуль Е.В., Зеленская А.Е. и соавт. Влияние долговременного ослабления геомагнитного поля на агрессивность лабораторных крыс и активацию опиоидергических нейронов. *Вестник Томского государственного университета. Биология.* 2013; 1 (21): 146–60.
29. Осипенко М.А., Межевикина Л.М., Крастс И.В., Яшин В.А., Новиков В.В., & Фесенко Е.Е. Влияние «нулевого» магнитного поля на рост эмбриональных клеток и ранних зародышей мыши в культуре *in vitro. Биофизика.* 2008; 53(4): 705–14.
30. Creanga D.E., Morariu V.V., & Isac R.M. Life in zero magnetic field. IV. Investigation of developmental effects on fruitfly vision. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2002; 21(1): 31–41.
31. Zhang B., Lu H., Xi W. et al. (2004). Exposure to hypomagnetic field space for multiple generations causes amnesia in Drosophila melanogaster. *Neuroscience letters*. 2004; 371(2-3): 190–5.
32. Быстрова Е.Ю., Богомолова Е.В., Гаврилов Ю.М. и соавт. Влияние постоянного магнитного и экранированного геомагнитного полей на развитие колоний микромицетов. *Микология и фитопатология.* 2009; 43(5): 438.
33. Дмитриев С.П., Доватор Н.А., Богомолова Е.В. и соавт. Экспериментальное моделирование воздействия гипомагнитных полей на биологические объекты. *Научное приборостроение.* 2012; 22(1): 68–73.
34. Панина Л.К., Богомолова Е.В., Гаврилов Ю.М. и соавт. Аномальный полярный рост мицелия в условиях «магнитного вакуума». *Микология и фитопатология.* 2012; 46(1): 81-5.
35. Asashima M., Shimada K., & Pfeiffer C.J. Magnetic shielding induces early developmental abnormalities in the newt, Cynops pyrrhogaster. *Bioelectromagnetics*. 1991; 12(4): 215–24.
36. Кузьмина В.В., Ушакова Н.В., & Крылов В.В. Влияние магнитных полей на активность протеиназ и гликозидаз кишечника карася Carassius carassius. *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2015; 1: 70.
37. Цетлин В. В., Зотин А.А., & Мойса С.С. Влияние изменения магнитного поля на развитие роговой катушки Planorbarius corneus (Gastropoda, Planorbidae). *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2014; 48(3): 36–44.
38. Труханов К.А., Гурьева Т.С., Дадашева О.А. и соавт. Эмбриогенез японского перепела в гипомагнитных условиях применительно к дальним космическим полетам. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2014; 54(2): 179–85.
39. Яковлев А.П., Михайлюк А.Л., Григорьев В.Ф. Оценка изменений параметров поведения серого тюленя

при воздействии на него электромагнитных полей экстремально низких частот в диапазоне 0, 01–36 Гц. *Вестник Мурманского государственного технического университета.* 2016; 19(1-2): 345-52.
40. Гапеев А.Б., & Чемерис Н.К. Механизмы биологического действия электромагнитного излучения крайне высоких частот на клеточном уровне. *Биомедицинская радиоэлектроника.* 2007; 2-4: 44–62.
41. Пресман А.С. *Электромагнитные поля и живая природа.* М.: Рипол Классик. 2013: 296.
42. Бурлакова, Е. Б., Конрадов, А. А., & Мальцева, Е. Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. *Химическая физика*. 2003; 22(2): 21–40.
43. Бецкий О.В. Пионерские работы по миллиметровой электромагнитной биологии, выполненные в ИРЭ РАН. *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника.* 2003; 8: 11–20.
44. Васильева Е.Г. Механизм влияния электромагнитных полей на живые организмы. *Вестник Астраханского государственного технического университета.* 2008; 3.
45. Бурлакова Е.Б. Особенности действия сверхмалых доз биологически активных веществ и физических факторов низкой интенсивности. *Российский химический журнал.* 1999; 43(5): 3–11.
46. Сбитнева А.А., Поляничко К.С. Влияние электромагнитного поля на человека. *Инновационное развитие современной науки: проблемы, закономерности, перспективы.* 2018: 17-9.
47. Болтаев А.В., Газя Г.В., Хадарцев А.А., & Синенко Д.В. Влияние промышленных электромагнитных полей на хаотическую динамику параметров сердечно-сосудистой системы работников нефтегазовой отрасли. *Экология человека*. 2017; 8: 59-63.
48. Кривова Н. А. и др. Повышение агрессивности крыс при экспозиции в условиях гипогеомагнитного поля. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2008; 42(6-1): 30-2.

REFERENCES

1. Trukhanov K.A. Some magnetobiological aspects of long and distant space flights. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2003; 4 (5): 584-9. (in Russian)
2. Mo W., Liu Y., & He R. Hypomagnetic field, an ignorable environmental factor in space. *Sci China Life Sci.* 2014; 57(7): 726–8.
3. Jia B., Shang P. *Research progress of biological effects of hypomagnetic fields*. *Space Medicine & Medical Engineering*. 2006; 04.
4. Del Seppia C., Mezzasalma L., Messerotti M. et al. Simulation of the geomagnetic field experienced by the International Space Station in its revolution around the Earth: effects on psychophysiological responses to affective picture viewing. *Neuroscience letters*. 2006; 400(3): 197–202.
5. Mo W. C., Liu Y., & He R.Q. A biological perspective of the hypomagnetic field: from definition towards mechanism. *Prog Biochem Biophys* 2012; 39(9): 835–42.
6. Vlasov V.A., Myshkin V.F., Khan V.A. et al. Analysis of the processes causing the influence of a magnetic field on the structure and properties of water. *Politematicheskij setevoj elektronnyj nauchnyj zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. Nauchnyj zhurnal KubGAU*. 2012; 81 (07): 1–13. (in Russian)
7. Fishbeyn LA, Bushmanov V.I. Comparison of the spatial inhomogeneity of the magnetic fields of the Helmholtz rings and cylindrical solenoids. *Innovacii v nauke*. 2015; 44: 7–12.
8. Gormakov A.N., Ulyanov I.A. Calculation and modeling of magnetic fields created by the system “Helmholtz-solenoid ring”. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2015; 3-0: 40–5. (in Russian)
9. Gudoshnikov S.A., Venediktov S.N., Grebenshchikov Yu.B. I soavt. Shielding chamber for weakening the Earth’s magnetic field based on roll magnetic materials. *Izmeritelnaya texnika*. 2012; 3: 58–61. (in Russian)
10. Bingi V.N., Sarimov R.M., Milyaev V.A. The impact of geomagnetic field compensation on human cognitive processes. *Biofizika*. 2008; 53 (5): 856–66. (in Russian)
11. Lyubimov V.V., & Ragulskaya M.V. Electromagnetic fields, their biotropic and environmental safety standards. *Uspekhi sovremennoy radioelektroniki*. 2004; 3: 74–80. (in Russian)
12. Gurfinkel Y I., At’kov O.Y., Vasin A.L. i soavt. Effect of zero magnetic field on cardiovascular system and microcirculation. *Life sciences in space research*. 2016; 8: 1–7. (in Russian)
13. Gurfinkel Yu.I., Vasin A.L., Matveeva T.A., & Sasonko M.L. Evaluation of the influence of hypomagnetic conditions on capillary blood flow, blood pressure and heart rate. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina*. 2014; 48 (2): 24–30.
14. Sarimov R.M. *The influence of hypomagnetic conditions on some psycho-physiological reactions of a person*. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. Moscow: 2009. (in Russian)
15. Bingi V.N., Zarutsky A.A., Kapranov S.V. i soavt. The method of studying the effect of «magnetic vacuum» on a person’s color memory. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2005; 45 (4): 451–6. (in Russian)
16. Ciortea L.I., Morariu V.V., Todoran A., & Popescu S. Life in zero magnetic field. III. Effect on zinc and copper in human blood serum during in vitro aging. *Electro-and Magnetobiology*. 2001; 20(2): 127–39.
17. Poiata A., Creanga D. E., & Morariu V. V. 2003. Life in zero magnetic field. VE coli resistance to antibiotics. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2003; 22(2-3): 171–82.
18. Zhang H.T., Zhang Z.J., Mo W.C. et al. Shielding of the geomagnetic field reduces hydrogen peroxide production in human neuroblastoma cell and inhibits the activity of CuZn superoxide dismutase. *Protein & cell*. 2017; 8(7): 527–37.
19. Mo W., Liu Y., Bartlett P.F., & He R. Transcriptome profile of human neuroblastoma cells in the hypomagnetic field. *Science China Life Sciences*. 2014; 57(4): 448–61.
20. Kuranova M.L., Pavlov A.E., Spivak I.M. i soavt. The impact of the hypomagnetic field on living systems. *Biological communications*. 2010; 4: 99–107. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/vozdeystvie-gipomagnitnogo-polya-na-zhivye-sistemy (reference date: 13.03.2019). (in Russian)
21. Ciorba D., & Morariu V.V. Life in zero magnetic field. III. Activity of aspartate aminotransferase and alanine

aminotransferase during in vitro aging of human blood. *Electro-and Magnetobiology*. 2001; 20(3): 313–21.

22. Kulikov V.Yu., Kozyaeva E.A., Timofeeva Yu.S., Emelianenko T.A. Osmotic resistance of erythrocytes in conditions of different intensity of the geomagnetic field and under the action of digoxin in vitro. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2010; 3. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osmoticheskaya-rezistentnost-eritrotsitov-v-usloviyah-razlichnoy-napryazhennosti-geomagnitnogo-polya-i-pri-deystvii-digoksina-v (access date: 13.03.2019). (in Russian)
23. Jia B. et al. A hypomagnetic field aggravates bone loss induced by hindlimb unloading in rat femurs. *PloS one*. 2014; 9(8): e105604.
24. Temuryants N.A., Tumanyants K.N., Kostyuk A.S. i soavt. Participation of the opioid system in changing the aggressive behavior of rats under electromagnetic shielding. *Uchenye zapiski Tavricheskogo nacionalnogo universiteta imeni VI Vernadskogo. Seriya: Biologiya, khimiya*. 2014; 27 (3): 160–8. (in Russian)
25. Gul E.V. *Behavior and functional state of the central nervous system of rats after being in simulated hypogeomagnetic conditions*. Avtoref. diss. kand. biol. nauk. Tomsk: TSU: 2014. (in Russian)
26. Fu J. P., Mo W.C., Liu et al. Elimination of the geomagnetic field stimulates the proliferation of mouse neural progenitor and stem cells. *Protein & cell*. 2016; 7(9): 624–37.
27. Fu J. P., Mo W.C., Liu Y., & He R.Q. Decline of cell viability and mitochondrial activity in mouse skeletal muscle cell in a hypomagnetic field. *Bioelectromagnetics*. 2016; 37(4): 212–22.
28. Khodanovich M.Yu., Gul E.V., Zelenskaya A.E. i soavt. The effect of long-term weakening of the geomagnetic field on the aggressiveness of laboratory rats and the activation of opioidergic neurons. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya*. 2013; 1 (21): 146–60. (in Russian)
29. Osipenko M.A., Mezhevikina L.M., Krasts I.V., Yashin V.A., Novikov V.V., & Fesenko E.E. The influence of the "zero" magnetic field on the growth of embryonic cells and early mouse embryos in an in vitro culture. *Biofizika*. 2008; 53 (4): 705-14. (in Russian)
30. Creanga D.E., Morariu V.V., & Isac R.M. Life in zero magnetic field. IV. Investigation of developmental effects on fruitfly vision. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2002; 21(1): 31–41.
31. Zhang B., Lu H., Xi W. et al. (2004). Exposure to hypomagnetic field space for multiple generations causes amnesia in Drosophila melanogaster. *Neuroscience letters*. 2004; 371(2-3): 190–5.
32. Bystrova E.Yu., Bogomolova EV, Gavrilov Yu.M. i soavt. Influence of permanent magnetic and shielded geomagnetic fields on the development of micromycete colonies. *Mikologiya i fitopatologiya*. 2009; 43 (5): 438. (in Russian)
33. Dmitriev S.P., Dovator N.A., Bogomolova E.V. i soavt. Experimental modeling of the effects of hypomagnetic fields on biological objects. *Nauchnoe priborostroenie*. 2012; 22 (1): 68–73. (in Russian)
34. Panina L.K., Bogomolova E.V., Gavrilov Yu.M. i soavt. Anomalous polar growth of mycelium in conditions of «magnetic vacuum». *Mikologiya i fitopatologiya*. 2012; 46 (1): 81-5. (in Russian)
35. Asashima M., Shimada K., & Pfeiffer C.J. Magnetic shielding induces early developmental abnormalities in the newt, Cynops pyrrhogaster . *Bioelectromagnetics*. 1991; 12(4): 215–24.
36. Kuzmina V.V., Ushakova N.V., & Krylov V.V. The effect of magnetic fields on the activity of proteinases and glycosidase of the crucian carp Carassius carassius. *Izvestiya Rossijskoj akademii nauk. Seriya biologicheskaya.* 2015; 1: 70. (in Russian)
37. Tsetlin V. V., Zotin A.A, & Moysa S.S. The effect of a change in the magnetic field on the development of the horn coil Planorbarius corneus (Gastropoda, Planorbidae). *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina*. 2014; 48 (3): 36–44. (in Russian)
38. Trukhanov, K.A., Gurieva, T.S., Dadasheva, O.A. i soavt. Japanese quail embryogenesis in hypomagnetic conditions as applied to long-range space flights. *Radiacionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2014; 54 (2): 179–85. (in Russian)
39. Yakovlev A.P., Mikhailiuk A.L., & Grigoriev V. F. Evaluation of changes in the parameters of the behavior of the gray seal when exposed to electromagnetic fields of extremely low frequencies in the range of 0.01-36 Hz. *Vestnik Murmanskogo gosudarstvennogo texnicheskogo universiteta*. 2016; 19 (1-2): 345-52. (in Russian)
40. Gapeev A.B., Chemeris N.K. The mechanisms of biological action of electromagnetic radiation of extremely high frequencies at the cellular level. *Biomedicinskaya radioelektronika*. 2007; 2-4: 44–62. (in Russian)
41. Presman A.S. *Electromagnetic fields and wildlife*. M .: Ripol Classic. 2013: 296. (in Russian)
42. Burlakova, E. B., Konradov, A. A., & Maltseva, E. L. The effect of ultra-low doses of biologically active substances and low-intensity physical factors. *Ximicheskaya fizika*. 2003; 22 (2): 21–40. (in Russian)
43. Betsky O.V. Pioneering work on millimeter electromagnetic biology performed at the IRE RAS. *Biomedicinskie texnologii i radioelektronika*. 2003; 8: 11–20. (in Russian)
44. Vasilyeva E.G. The mechanism of influence of electromagnetic fields on living organisms. *Vestnik Astraxanskogo gosudarstvennogo texnicheskogo universiteta***.** 2008; 3. (in Russian)
45. Burlakova Ye.B. Features of the action of ultra-low doses of biologically active substances and physical factors of low intensity. *Rossiyykiy khimicheskiy zhurnal*. 1999; 43 (5): 3–11.
46. Sbitneva A.A., Polyanichko K.S. The influence of the electromagnetic field on humans. In: *Innovacionnoe razvitie sovremennoj nauki: problemy, zakonomernosti, perspektivy*. 2018: 17-9.
47. Boltaev A.V., Gazya G.V., Khadartsev A.A., & Sinenko D.V. The influence of industrial electromagnetic fields on the chaotic dynamics of the parameters of the cardiovascular system of oil and gas workers. *Ekologiya cheloveka*. 2017; 8: 59-63. (in Russian)
48. Krivova N.A. et al. Increasing the aggressiveness of rats during exposure under conditions of a hypogeomagnetic field. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina*. 2008. 42 (6): 30-2.(in Russian)

Поступила 18 июня 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Маренный А.М.[1], Киселёв С.М.[2], Семёнов С.Ю.[1]

О ПРОБЛЕМЕ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЗАЩИТЫ НАСЕЛЕНИЯ РОССИИ ОТ ПРИРОДНЫХ ИСТОЧНИКОВ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

ЧАСТЬ 1. ПРИРОДНЫЕ ИСТОЧНИКИ И ИХ НОРМИРОВАНИЕ

[1]Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены
Федерального медико-биологического агентства», 123128, г. Москва

[2]Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр Российской Федерации –
Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна
Федерального медико-биологического агентства», 123182, г. Москва

Данная статья, состоящая из двух частей, посвящена основным аспектам обеспечения защиты населения от воздействия природных источников ионизирующих излучений. В части I кратко рассмотрены все основные виды природных источников, приведен их компонентный состав, энергетические и дозовые характеристики. Проанализированы подходы и рекомендации международных организаций ВОЗ, МКРЗ и МАГАТЭ, касающиеся нормирования природных источников с точки зрения воздействия на население и работников предприятий. Представлены российские нормативные требования по обеспечению радиационной безопасности при воздействии природных источников.

Ключевые слова: *природные источники ионизирующих излучений; облучение населения; нормативно-правовая база регулирования.*

Для цитирования: Маренный А.М., Киселёв С.М., Семёнов С.Ю. О проблеме обеспечения защиты населения России от природных источников ионизирующего излучения. Часть I. Природные источники и их нормирование. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 371-382.

Для корреспонденции: *Маренный Альберт Михайлович*, доктор физико-математических наук, заведующий лабораторией природных источников ионизирующих излучений ФГУП «Научно-технический центр радиационно-химической безопасности и гигиены ФМБА России», 123182, Москва. E-mail: amarennyy@yandex.ru.

Marennyy A.M.[1], Kiselev S.M.[2], Semenov S.Yu.[1]

ON THE PROBLEM OF PROTECTION OF THE RUSSIAN POPULATION FROM NATURAL SOURCES OF IONIZING RADIATION PART 1. NATURAL SOURCES AND THEIR REGULATION

[1]Scientific and Technical Center of Radiation Chemical Safety and Hygiene of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123182, Russian Federation;
[2]State Research Center – A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, 123182, Russian Federation

This article consisted of two parts, is devoted to the main aspects of the protection of the population from the irradiation of natural sources of ionizing radiation. In Part 1, all the main types of natural sources, their component composition, energy, and dose characteristics are briefly described. The approaches and recommendations of international organizations WHO, ICRP and IAEA concerning the public radiation protection against natural sources are discussed. The Russian regulatory issues in this field are presented.

Keywords: *natural sources of ionizing radiation; public exposure; regulatory framework.*

For citation: Marennyy A.M., Kiselev S.M., Semenov S.Yu. On the problem of protection of the Russian population from natural sources of ionizing radiation. Part 1. Natural sources and their regulation. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 371-382. (In Russian).

For correspondence: *Albert M. Marenny,* Doctor of Physics and Mathematics, Head of the Laboratory of Natural Sources of Ionizing Radiations Scientific and Technical Center of Radiation Chemical Safety and Hygiene of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, 123182, Russian Federation. E-mail: amarennyy@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

На протяжении достаточно долгого периода, с 30-х и до конца 70-х годов XX века, проблема радиационной безопасности населения связывалась, главным образом, с воздействием техногенных источников ионизирующих излучений, которые обусловлены деятельностью человека и созданных им препаратов и изделий:

- продуктов ядерных испытаний, на земле, под водой и в атмосфере, вплоть до их запрещения Международным договором 1963 г.;
- радиоактивных выбросов от радиохимических предприятий и атомных электростанций (АЭС), поступающих в окружающую среду при их штатной работе и в случае возникновения аварийных ситуаций.
- ионизирующего излучения от специализированных источников, используемых в медицине (для диагностики и лечения заболеваний) и в промышленности (например, в дефектоскопии различных изделий).

Позднее произошел переход к пониманию проблемы радиационной безопасности населения как необходимости ограничения и снижения его облучения от различных источников ионизирующих излучений – природных, медицинских и техногенных. Это нашло отражение в ФЗ «О радиационной безопасности населения»[1].

Следует отметить, что современная практика регулирования защиты населения от источников ионизирующего излучения ориентирована на раздельное регулирование источников облучения, воздействующих на человека. То есть нормативно-правовая база регулирования радиационной безопасности привязана к конкретному источнику облучения человека [1–3]. Учет облучения от всех источников природного и техногенного облучения – это исключительно научная задача, решение которой направлено на изучение динамики интенсификации влияния ионизирующего облучения на человека в современном мире.

С этих позиций в настоящем обзоре рассмотрена ситуация облучения природными источниками ионизирующего излучения (ПИИИ). Природные источники вносят доминирующий вклад в коллективную эффективную дозу, на них приходится основная доля вреда здоровью населения (примерно 70%), причиняемого всеми источниками ионизирующего излучения, включая негативные последствия медицинского облучения и облучения от всех искусственных источников, в том числе от загрязнений Чернобыля и объектов атомной энергетики и промышленности. Актуальность решения проблемы ограничения облучения населения ПИИИ подтверждена в Основах государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу[2].

[1] Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ (ред. от 19.07.2011 г.) «О радиационной безопасности населения» [Federal state Law №3-FZ from 09.01.1996 «On the radiation safety of the public». Ed. On 19.07.2011 (In Russian)]

[2] Указ Президента Российской Федерации от 13.10.2018 г. № 585 «Об утверждении Основ государственной политики в области обеспечения ядерной и радиационной безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». [Decree of the President of the Russian Federation of 13.10.2018 г. № 585 "On approval of the State policy in the field of nuclear and radiation safety of the Russian Federation for the period up to 2025 and beyond". (in Russian).]

В Части I настоящей работы рассмотрены общие характеристики природных источников ионизирующего излучения и вопросы нормирования ПИИИ. Особое внимание уделено облучению населения от радона, являющегося основным компонентом природного облучения .

Природные источники ионизирующих излучений

Природные источники ионизирующих излучений формируют радиационный фон на открытой территории и в помещениях, а также приводят к накоплению радиоактивного газа радона в помещениях [4–7].

Естественный радиационный фон – природный гамма-фон у поверхности земли, специфический для каждой местности, формируется совокупным излучением радионуклидов земной коры и вторичным космическим излучением.

При классификации ПИИИ выделяют терригенные (находящиеся в грунтах) радионуклиды и радионуклиды, попавшие в окрестности Земли из космического пространства, а также продукты ядерных реакций этих радионуклидов с атомами атмосферы Земли.

Терригенные радионуклиды являются главным источником формирования природного гамма-фона у поверхности земли. Терригенные радионуклиды условно могут быть разделены на три группы:

а) долгоживущие изотопы урана и тория: уран-238, уран-235, торий-232;

б) радионуклиды, радиоактивный распад которых приводит к образованию трех радиоактивных семейств – трех рядов последовательно распадающихся радионуклидов различных элементов. К наиболее значимым радионуклидам этой группы относятся: торий-232, торий-228, радий- 226, радон-222, радон-220, полоний-210. Именно эти радионуклиды являются основным природным источником облучения населения.

в) несколько сотен природных долгоживущих радиоактивных изотопов, не связанных с радиоактивными семействами урана и тория. Такими изотопами являются: калий-40, кальций-48, рубидий-87, лантан-132 и др. Из этих изотопов наибольший вклад в облучение человека вносит калий-40, поскольку калий является биологически активным химическим элементом, участвующим в обмене веществ.

Другим источником, определяющим радиационный фон у земной поверхности, является космическое излучение, которое представляет собой поток частиц в широком интервале энергий, падающий на Землю из Космоса. Первичное космическое излучение (галактические космические лучи) состоит из протонов (~92 %), ядер гелия (~7 %), ядер Li, Be, C, N, O (~0,8 %) и ядер с более высоким массовым числом (~0,2 %) [6]. Космическое излучение является следствием различных ядерных процессов, происходящих в недрах звезд и в ядрах галактик. Определенная часть потока космического излучения (солнечные космические лучи) обусловлена процессами на Солнце.

При взаимодействии первичного космического излучения с атомами земной атмосферы образуется также вторичное космическое излучение, состоящее из гамма-излучения, электронов, протонов и мезонов. По мере приближения к поверхности Земли интенсивность первичного космического излучения уменьшается, а интенсивность вторичного излучения возрастает, достигает максимума на высотах 20–30 км и затем снижается из-за преобладания процессов поглощения излучения в атмосфере над процессами его генерирования.

В атмосфере Земли в результате ядерных реакций, протекающих под воздействием космического излучения, непрерывно образуются радиоактивные изотопы, главными из которых по воздействию на человека являются углерод-14 и тритий.

Мощность эквивалентной дозы ионизирующего компонента космического излучения вблизи поверхности Земли зависит от географической широты и высоты местности над уровнем моря.

К особенностям ПИИИ относят:

- наличие их по всему земному шару и действие в той или иной степени на все население Земли во всех сферах его деятельности;
- вариабельность, связанная с разным содержанием природных радионуклидов в объектах окружающей среды на разных территориях;

- облучение населения за счет природных источников можно ограничить, но исключить его практически невозможно.

Природные источники ионизирующего излучения относят, в зависимости от возможности повлиять на уровни воздействия, к регулируемым или нерегулируемым источникам [1, 2].

К регулируемым природным источникам излучения относятся:

- гамма-излучения природных радионуклидов, присутствующих в среде обитания и окружающей среде;
- изотопы радона и их дочерних продуктов распада (ДПР), которые содержатся в атмосферном воздухе и воздухе помещений, поступающие в организм ингаляционным путём;
- аэрозоли долгоживущих природных радионуклидов, поступающие в организм ингаляционным путем в производственных процессах;
- природные радионуклиды (кроме ^{40}К), поступающие в организм перорально с пищевыми продуктами и водой.

К нерегулируемым природным источникам излучения относятся:

- космические излучения вблизи поверхности Земли;
- калий-40, содержащийся в организме и поступающий с пищей и питьевой водой.

Средний уровень природного радиационного гамма-фона на территории России изменяется в диапазоне 0,08–0,14 мкЗв/ч [8]. В местах с близким к поверхности залеганием глинозема, горных пород (в особенности гранита), монацитов, урановых руд радиационный фон, как правило, выше. Например, минералы, входящие в состав гранита, содержат в своем составе радиоактивные элементы – калий-40, уран, торий, продукты радиоактивных семейств урана и тория, что обусловливает повышенный гамма-фон вблизи поверхности гранита (до ~1,0 мкЗв/ч). Среднемировое значение дозы облучения населения за счет ионизирующего компонента космического излучения вблизи поверхности Земли считается равным около 0,28 мЗв/год, к которой добавляется еще около 0,1 мЗв/год за счет нейтронной компоненты [8].

Изотопы радона и их поступление в окружающую среду. В составе горных пород имеются долгоживущие изотопы урана и тория. Радиоактивный распад урана-238, урана-235, тория-232, содержащихся в грунтах и горных породах, приводит к образованию трех рядов последовательно распадающихся радионуклидов различных элементов. Одними из продуктов этих цепей распада являются изотопы радона:

- радон-222 ($T_{1/2}$ = 3,825 сут) – продукт распада радия-226 ($T_{1/2}$ = 1620 лет) в составе радиоактивного семейства урана-238;
- радон-220 ($T_{1/2}$ = 54,5 с) – продукт распада радия-224 ($T_{1/2}$ = 3,64 сут) в составе радиоактивного семейства тория-232;
- радон-219 ($T_{1/2}$ = 3,9 с) – продукт распада радия-223 ($T_{1/2}$ = 11,2 сут) в составе радиоактивного семейства урана-235.

Наиболее долгоживущий изотоп радон-222 принято называть просто радоном, изотоп радон-220 имеет историческое название «торон», изотоп радон-219 – «актинон».

Радон – инертный химический элемент, образующий одноатомный газ. Этот газ не имеет цвета и запаха, его плотность в ~7,5 раз превышает плотность воздуха. Радон самый редкий из всех существующих на Земле газов. Содержание (по массе) радона в атмосфере оценивается цифрой $7 \cdot 10^{-17}$ %. Если принять, что масса атмосферы Земли – $5\text{-}10^{18}$ кг, то масса радона в атмосфере составляет всего ~0,35 кг.

Являясь инертным и газообразным веществом, радон через трещины в горных породах покидает место своего «рождения» и поступает в верхние слои почвы, водные источники, атмосферу, повсеместно распространяясь в окружающей среде [9]. Чем больше локальное содержание урана 238 - …- радия 226, тем больше, как правило, образуется и выходит радона на границу почва – атмосфера.

Радон в помещениях. Поскольку основная часть радона, как правило, поступает в воздух из горных пород и верхних слоев почвы, то главным источником поступления радона в здание является, как правило, его грунтовое основание [5, 7]. Радон поступает в помещения здания из почвы через грунтовый пол, трещины в бетонном полу, места ввода коммуни-

каций, через водостоки и т.д. Поэтому максимальная концентрация радона, поступающего из почвы, обычно наблюдается в подвальных помещениях и на первых этажах зданий. Дополнительным источником поступления радона в места обитания человека являются строительные материалы, используемые при возведении зданий – естественный камень, песок, глина, кирпич, бетон, шлаки. В помещениях верхних этажей многоэтажных зданий этот источник поступления радона часто вносит основной вклад в концентрацию радона. Особенно это проявляется при малом содержании радия (и, соответственно, малом выходе радона) в подстилающих здание грунтах. В максимальной степени эффект характерен для современных энергоэффективных зданий. Уровень поступления радона в помещение подвержен сильным колебаниям и состоит из двух компонентов: постоянного, обусловленного диффузией радона через стены и пол, и переменного, зависящего от разницы давления внутри помещения и почве. Еще одним потенциальным источником радона являются используемые для бытовых целей природный газ и вода артезианских скважин.

Внутри зданий может происходить накопление радона. Согласно выполненным измерениям, содержание радона внутри помещений в 2–10 и более раз превышает его содержание в наружном воздухе. При определенных условиях в непроветриваемых помещениях концентрация радона в воздухе может достигать очень больших, опасных для здоровья, значений.

Следует отметить, что в помещениях уровень объемной активности радона, в отличие от практически постоянного уровня гамма-фона, может существенно изменяться в течение суток, дней, сезонов года и т.д. Поэтому результат измерения инспекционными («мгновенными») методами дает представление лишь о текущей («мгновенной») концентрации радона в воздухе.

Вклад различных видов ПИИИ в дозу облучения населения. Полученные за последнее время данные привели к пониманию того, что основной вклад в облучение населения вносят природные источники ионизирующего излучения, среднегодовые дозы от которых в среднем по земному шару составляют 2,4 мЗв, по России – 3,4 мЗв [10]. При этом основная доля дозы облучения населения при воздействии ПИИИ (от 50 до 90%) обусловлена радоном и дочерними продуктами его распада.

В обобщенном виде среднемировые значения годовых эффективных доз облучения жителей Земли и средние уровни облучения населения Российской Федерации за счет всех природных источников ионизирующего излучения приведены в табл. 1 и 2.

Среднемировое значение доз облучения населения за счет изотопов радона в помещениях жилых и общественных зданий составляет около 1,2 мЗв/год [10, 11], однако для больших контингентов населения в разных странах эта величина может составлять от менее 1 мЗв/год до нескольких десятков мЗв/год. Для значительной части территории нашей страны характерны суровые климатические условия, и дозы облучения населения за счет ЭРОА изотопов радона заметно выше – около 2,0 мЗв/год.

Медицинские последствия облучения радоном. Медицинские последствия облучения населения от природных радионуклидов, включая радон и его дочерние продукты, выражаются главным образом в приросте онкологических заболеваний, прямо связанном с величиной коллективной дозы. Согласно данным Научного комитета ООН по действию атомной радиации, около 20 % всех заболеваний раком лёгкого обусловлено воздействием радона и его дочерних продуктов [12].

Радон является основным фактором облучения населения в помещениях [13–15]. Вдыхание радона и его короткоживущих ДПР приводит к облучению легочной ткани человека. Собственно радон создает небольшой вклад (1–2%), поскольку интервал времени между вдохом и выдохом значительно меньше периода полураспада радона, и только очень малая доля атомов радона распадается в легких. В отличие от этого, ДПР осаждаются на поверхность легочной ткани, где они распадаются, формируя поглощенную дозу. Основная доза создается альфа-частицами, испускаемых при распаде ДПР, прикрепленных к поверхности ткани. Малый пробег альфа-частиц в биологической ткани является причиной резкой неоднородности облучения легочной ткани. Осаждение ДПР на

Таблица 1

Структура средних годовых эффективных доз облучения (мкЗв) жителей Земли природными источниками в коммунальных условиях [10]

Источники	Среднемировая доза	Типичный диапазон
Космическое излучение		
Ионизирующая компонента	280	270–340
Нейтронная компонента	100	48–120
Космогенные радионуклиды (C^{14} и др.)	12	–
Всего за счет космического излучения	390	300–1000
Внешнее терригенное гамма-излучение		
Облучение в домах	410	255–510
Облучение на открытой местности	70	45–90
Всего за счет терригенного излучения	480	300–1000
Ингаляционное поступление природных радионуклидов		
Радионуклиды рядов ^{238}U и ^{232}Th	6	–
^{222}Rn и дочерние продукты радона	1150	–
^{220}Rn и дочерние продукты торона	100	–
Всего за счет ингаляции природных радионуклидов	1260	200–10 000
Пероральное поступление с пищей и водой		
^{40}K	170	170
^{210}Pb, ^{210}Po, ^{228}Ra, ^{226}Ra и др.	120	30–630
Всего за счет перорального поступления	290	200–1000
Итого за счет всех компонент	2400	1000–13 000

Таблица 2

Структура средних годовых эффективных доз облучения (мкЗв) жителей Российской Федерации природными источниками в коммунальных условиях [10]

Источники	Средняя годовая доза	
	по РФ	по субъектам РФ
Космическое излучение		
Ионизирующая компонента	280	220–390
Нейтронная компонента	100	48–120
Космогенные радионуклиды (C^{14} и др.)	12	12
Всего за счет космического излучения	390	309–410
Внешнее терригенное гамма-излучение		
Облучение в домах	554	210–1150
Облучение на открытой местности	96	60–220
Всего за счет терригенного гамма-излучения	650	270–1370
Ингаляция природных радионуклидов		
^{210}Pb, ^{210}Po, ^{232}Th и др.	6	6
^{222}Rn и дочерние продукты родона + ^{220}Rn дочерние продукты торона	2020	210–7890
Всего за счет ингаляции природных радионуклидов	2026	220–7900
Пероральное поступление с пищей и водой		
^{40}K	170	170
^{210}Pb, ^{210}Po, ^{228}Ra, ^{226}Ra и др.	164	30–630
Всего за счет перорального поступления	334	200–800
Итого за счет всех природных источников	3520	1050–10 800

различных участках легочной ткани определяется размерами аэрозолей, долей свободных атомов, интенсивностью и глубиной дыхания.

Важным является вопрос о радиочувствительности различных частей легочной ткани. Поскольку первичные раковые опухоли, обусловленные облучением, возникают, в основном, в верхних дыхательных путях, считается, что последствия облучения определяются дозой, поглощенной в базальных клетках эпителия трахеобронхиальной части легких. Однако даже в случаях поступления небольшого количества радионуклидов, из-за неравномерности их распределения в легких возможно массивное облучение отдельных сегментов бронхолегочной системы.

В целом радон как инициатор развития рака лёгкого стоит на втором месте после курения. По данным ВОЗ, в зависимости от среднего значения объемной активности (ОА) радона в стране, доля радон-индуцированных раков легкого лежит в диапазоне от 3 до 14 % от общего числа всех раков легкого [11]. Согласно оценкам смертности от радон-индуцированного рака легкого в Норвегии ежегодно погибают около 300 человек, в Чехии – 900, в Финляндии – 300, во Франции от 1234 до 2913, в Ирландии – от 150 до 200 [15].

В Российской Федерации нет официальных данных о вкладе радона в смертность от рака легкого. Согласно расчетам, среди населения Российской Федерации из 65 тыс. случаев заболеваемости раком легкого в год от 10 до 20 тыс. случаев может быть вызвано воздействием радона и дочерних продуктов его распада [7, 14–16].

Нормирование содержания радона в помещениях

В большинстве случаев облучение радоном относится к ситуации существующего облучения, поскольку источником являются, как правило, неизмененные концентрации естественных радионуклидов в земной коре. Контролируемость облучения радоном лежит в основе регулирования данной ситуации облучения, разработка стратегии и тактики которого является предметом рекомендаций и требований авторитетных международных организаций по радиационной безопасности.

Международные рекомендации. В 1993 г. МКРЗ представила рекомендации по ограничению содержания изотопов радона в воздухе жилых домов и производственных зданий, руководствуясь результатами эпидемиологических исследований, основанных на изучении когорт шахтеров урановых рудников [17]. Выход Публикации 65 МКРЗ, целиком посвященной проблемам регулирования ограничения облучения населения за счет радона в воздухе помещений зданий, по-видимому, следует считать официальным признанием ведущей роли ПИИИ в облучении населения. Важность «радоновой проблемы» была широко воспринята в различных странах мира, что, в свою очередь, инициировало в конце прошлого столетия проведение широкомасштабных национальных радоновых обследований.

В соответствии с рекомендациями МКРЗ и стандартами безопасности МАГАТЭ [18] в различных странах были введены нормативы (уровни действия) на содержание радона в жилых помещениях в терминах среднегодовых значений ОА (табл.3).

Анализ результатов современных эпидемиологических исследований по облучению населения радоном в жилищах послужил основой для пересмотра нормирования радиоактивного газа в воздухе жилых помещений. В 2009 г. НКДАР ООН сделал заявление на сессии Генеральной Ассамблеи ООН о том, что есть прямое доказательство, подтверждающее риск рака лёгкого для населения от радона в жилищах [20]. ВОЗ в рамках Международного радонового проекта провела объединенный анализ эпидемиологических данных, основной итог которого продемонстрировал наличие канцерогенного эффекта воздействия радона при уровнях его ОА в жилищах, не превышающих 50–100 Бк/м^3. В 2010 г. МКРЗ выпустила Публикацию 115 [21], в которой значение номинального риска возникновения лёгочной онкопатологии при облучении радоном в жилищах увеличено в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем, представленным ранее в Публикации 65 МКРЗ [17]. Эти новые данные кардинально изменили существовавшие представления об уровне радоновой опасности.

Таблица 3

Нормативы содержания радона в воздухе жилых помещений в разных странах после выхода публикации 65 МКРЗ [19]

Страна	Уровень объёмной активности, Бк/м^3		
	существующие здания	строящиеся здания	новые здания
Россия	400	200	–
Швеция	200	200	–
Финляндия	400	200	–
Швейцария	1000	400	100
США	148	148	–
Канада	200	200	Принцип ALARA*
Англия	200	200	Принцип ALARA
Германия	100	100	< 100

Примечание. Принцип ALARA предусматривает поддержание на возможно низком и достижимом уровне как индивидуальных (ниже пределов, установленных действующими нормами), так и коллективных доз облучения, с учётом социальных и экономических факторов.

Основная идея современной стратегии регулирования радоновой проблемы заключается не только в снижении допускаемых индивидуальных рисков от радона для наиболее облучаемых лиц, но и в направленности на последовательное снижение общего коллективного риска для всего населения.

В настоящее время международные организации сходятся во мнении, что для контроля облучения населения целесообразно применять универсальный подход, независимый от предназначения здания и типа его обитателей. Для жилых, общественных помещений и классических рабочих мест рекомендуется установить единый референтный уровень в единицах объемной активности радона не более 300 Бк/м^3 (табл. 4).

Для контроля облучения на рабочих местах МКРЗ предлагает использовать ступенчатый подход [22]. На начальном этапе рекомен-

Таблица 4

Эволюция нормирования радона в отечественной и международной практике регулирования [15]

Международная организация	Норматив		Российская Федерация	Норматив*		
	для жилых помещений	для рабочих мест		для жилых помещений		для рабочих мест**
				проектируемых жилых и общественных	эксплуатируемых	
МКРЗ 65 (1993)	600	1500	КПР (1991)	200	400	–
ВОЗ (2009)	100	–	НРБ-96 (1996)	200	400	620
МКРЗ 126 (2014)	300	300	НРБ-99 (1999)	200	400	620
МАГАТЭ (2014)	300	1000	НРБ-99/2009 (2009)	200	400	620
ЕВРОАТОМ (2014)	300	300	ОСПОРБ-99/2010	200	400	300/600***

Примечание. * – при пересчете ЭРОА радона в ОА радона в воздухе значение коэффициента радиоактивного равновесия между радоном и ДПР принято равным 0,5; ** – нормируемой величиной является годовая эффективная доза облучения работников природными источниками излучения в производственных условиях. Нормативы по ОА (ЭРОА) для производственных зданий не установлены. ЭРОА изотопов радона в воздухе на уровне 310 Бк/м^3 (620 Бк/м^3 – ОА) соответствует эффективной дозе 5 мЗв/год при монофакторном воздействии, времени работы в течение 1 года – 2000 ч и интенсивности дыхания 1,2 м^3/ч; *** – в числителе приведен норматив для проектируемых производственных зданий и сооружений, в знаменателе – для эксплуатируемых производственных зданий.

дуется установить РУ как в жилых помещениях – 300 Бк/м^3, в случае если облучение работников не является следствием их профессиональной деятельности, напрямую связанной с источником облучения. Если проведение радонозащитных мероприятий не позволяет снизить содержание радиоактивного газа на рабочем месте до установленного норматива, то его значение корректируется в сторону увеличения с учетом временных параметров облучения работника и соблюдения верхнего предела по эффективной дозе – 10 мЗв/год (1000Бк/м^3).

Позиция МАГАТЭ по регулированию облучения на рабочих местах более консервативна. Рабочие места делят на две категории. К первой группе относятся общественные учреждения, в которых время нахождения населения и обслуживающего персонала (работников) сопоставимы (школы, больницы). Ко второй группе относятся рабочие места с малым временем пребывания населения (офисы, библиотеки, магазины, кинотеатры и т.д.). В учреждениях первого типа предлагается установить референтные уровни, как в жилых помещениях – 300 Бк/м^3. На рабочих местах, относящихся ко второй категории, рекомендуется установить референтный уровень 1000 Бк/м^3, учитывающий временные различия нахождения людей на работе и дома. В том случае, если, несмотря на все разумные усилия по снижению воздействия радона, облучение на рабочем месте превышает РУ по дозе в 10 мЗв/год (МКРЗ, МАГАТЭ) или 6 мЗв/год (Еврокомиссия), то работники переводятся в категорию профессионально облучаемых лиц. Регулирование облучения в данном случае осуществляется с применением принципов защиты в ситуации планируемого облучения.

Нормирование радона в России. Начиная с 90-х годов прошлого века, в Российской Федерации формировалась нормативно-правовая база по ограничению облучения населения природными источниками ионизирующего излучения, включая радон и дочерние продукты его распада.

Принятый в 1991 г. в России первый нормативный документ «Временные критерии …» [23], был направлен на ограничение облучения населения основными природными источниками излучения – внешним гамма-излучением природных радионуклидов в среде обитания, природными радионуклидами, содержащимися в строительном сырье и материалах, а также изотопами радона в воздухе помещений. В этом документе, в отличие от многих стран, нормируемый параметр облучения населения радоном – величина эквивалентной равновесной активности изотопов радона (ЭРОА). Нормируемый параметр является составным, включающим в себя вклад от радона и торона.

В настоящее время основные законодательные положения регулирования защиты населения от радона содержатся в краткой форме в законе о радиационной безопасности населения и законе о санитарно-эпидемиологическом благополучии[3]. Основные требования и нормативы – в нормах радиационной безопасности [2]. Основные правила выполнения требований и нормативов – в санитарных правилах обеспечения радиационной безопасности ОСПОРБ-99/2010 [3] и гигиенических требованиях по ограничению облучения населения от природных источников облучения [4].

Нормативы по ЭРОА изотопов радона в воздухе жилых и общественных зданий, принятые в [25], в последующем вошли в современные отечественные нормативные документы практически без изменений (см. табл. 4).

Так в соответствии с НРБ-99/2009 в помещениях эксплуатируемых и принимаемых в эксплуатацию производственных, жилых и общественных зданий регламентируется среднегодовая ЭРОА радона[4] [1]. Помещение признается

[3] Федеральный закон от 09.01.1996 № 3-ФЗ (ред. от 19.07.2011 г.) «О радиационной безопасности населения» [Federal state Law №3-FZ from 09.01.1996 «On the radiation safety of the public». Ed. On 19.07.2011 (In Russian)];

Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» № 52-ФЗ от 30.03.1999 г. [Federal state Law №52-FZ from 30.03.1999 «On sanitary and epidemiological welfare of the population» (in Russian)].

[4] Известно, что ЭРОА радона в помещениях претерпевают значительные суточные и сезонные колебания. Поэтому для получения среднегодовых значений ЭРОА с применением инспекционного метода необходимо выполнять многократные измерения, равномерно распределенные в пределах суток, для разных времен года и при соблюдении определенных условий вентиляции помещения [24]. Организовать проведение таких измерений в рамках широкомасштабных обследований практически невозможно. Выгодной альтернативой являются измерения интегральными методами, среди которых наиболее практичным и точным является метод, основанный на использовании трековых экспозиметров [24, 25].

соответствующим нормативным требованиям, если

$$\overline{ЭРОА} + \Delta < ЭРОА_{Н}, \quad (1)$$

где $\overline{ЭРОА}$ – значение среднегодовой ЭРОА изотопов радона в помещении, Бк/м^3; Δ – значение неопределенности оценки, Бк/м^3; $ЭРОА_{Н}$ – значение норматива, согласно действующим нормативным документам, Бк/м^3.

В существующих жилых и общественных зданиях содержание радона нормируется величиной среднегодовой ЭРОА – 200 Бк/м^3. При превышении данного показателя необходимо проведение корректирующих радонозащитных мероприятий. Если в результате их реализации не удается снизить содержание радона ниже нормативного значения, то должен ставиться вопрос о переселении его обитателей и перепрофилировании здания. Для строящихся зданий действует норматив на среднегодовую ЭРОА радона в помещении – 100 Бк/м^3 [1].

Для предотвращения облучения радоном населения в новых домах разработана и применяется комплексная система регулирования радонобезопасности – на этапах проектирования, строительства и ввода в эксплуатацию новых зданий и сооружений. Система включает в себя установление количественных гигиенических критериев по плотности потока радона из грунта на площадке, выбираемой под застройку, и нормирование содержания природных радионуклидов в строительных материалах, используемых в строительстве (табл. 5).

В отношении регулирования на рабочих местах установлены раздельные требования ко всем производственным зданиям на стадиях их строительства и последующей эксплуатации и к среде обитания (рабочей среде) только для тех производств, на которых возможно дополнительное к существующему в зданиях облучению работников, обусловленное характером самого производства.

Для всех действующих производственных помещений установлен норматив ЭРОА – 300 Бк/м^3 (см. табл. 2) [2, 3]. Для предупреждения повышенного облучения работников природными источниками излучения в ОСПОРБ-99/2010 определены требования к показателям радиационной безопасности земельных участков под строительство производственных зданий и сооружений в форме гигиенических критериев: «...при проектировании здания на участке с мощностью эквивалентной дозы гамма-излучения выше 0,6 мкЗв/ч, плотностью потока радона с поверхности грунта более 250 мБк/(м^2•с) в проекте должна быть предусмотрена система защиты здания от повышенных уровней гамма-излучения и радона». При проектировании производственных зданий и сооружений должно быть предусмотрено, что после окончания их строительства, капитального ремонта или реконструкции среднегодовая ЭРОА радона и торона в воздухе помещений не превышала 150 Бк/м^3.

Таблица 5

Гигиенические критерии радоноопасности территорий застройки [1, 2]

Гигиенический критерий	Жилые здания	Производственные здания
Плотность потока радона на территории застройки, мБк/м^2•с	80	250
Содержание природных радионуклидов (^{226}Ra, ^{232}Th, ^{40}K) в строительных материалах, Бк/кг	340	740

Для рабочей среды тех производств, на которых возможно дополнительное к существующему в зданиях облучение работников природными источниками облучения, вводятся ограничения по дозе на уровне 5 мЗв в год [2]. Данная норма может быть применима теперь только к организациям конкретных отраслей промышленности, указанных в Приказе Минздрава РФ от 31.07.2000 N 298 (табл. 6).

В случае превышения дозы облучения 5 мЗв/год должны приниматься меры по снижению доз облучения работников ниже этого уровня или рассматриваться вопрос о прекращении (приостановке) работ. В случаях, когда экономически обоснованные защитные мероприятия не позволяют обеспечить на отдельных рабочих местах облучение работников в дозе менее 5 мЗв/год, допускается причислить соответствующих работников по условиям труда к персоналу группы А».

Таким образом, в настоящее время в России действует система раздельного нормирования ограничения облучения населения при воздей-

Таблица 6

Отрасли промышленности, где возможно производственное облучение работников природными источниками облучения

Горнодобывающая
Подземные производства
Нефтегазовая
Черная металлургия
Цветная металлургия
Производство редких и редкоземельных металлов
Производство удобрений и агрохимикатов
Строительная промышленность
Керамическое производство
Огнеупорное производство
Абразивное производство
Геотермальная энергетика
Оптическое производство
Электротехническое производство
Стекольная промышленность
Промышленное применение подземных природных вод
Применение подземных природных вод в иных целях
Предприятия водоподготовки для питьевого водоснабжения населения
Машиностроение
Сжигание углей

ствии радона в производственных и коммунальных условиях, которая опирается на стандарты безопасности МАГАТЭ 1996 года.

Заключение

Природные источники ионизирующих излучений обусловливают от 70 до 90% дозы ионизирующих излучений, воздействующих на население в коммунальных условиях. На долю радона приходится от 50 до 80–90% дозы облучения всеми природными источниками излучения. Таким образом, защита от воздействия радона является одной из приоритетных проблем в области обеспечения радиационной безопасности населения.

В целом, по обоснованности и глубине проработки к настоящему времени в России создана достаточно эффективная система норм и требований по ограничению облучения населения радоном. Вместе с тем, назрела необходимость ее совершенствования, с учетом последних рекомендаций международных организаций и накопленного опыта регулирования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы (СанПиН 2.6.1.2523-09). М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009.
2. СП 2.6.1.2612-10 Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010): Санитарные правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.
3. СанПиН 2.6.1.2800-10 Гигиенические требования по ограничению облучения населения за счет источников ионизирующего излучения: Санитарные правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2011.
4. Маркелов Д.А., Григорьева М.А., Полынова О.Е. и др. *Природный радиационный фон.* М.: «Папирус ПРО»;2001.
5. Крисюк Э.М. *Эффективная удельная активность природных радионуклидов в материалах*. АНРИ. 2001; 27(4):4-8.
6. Невзгодина Л.В., Григорьев Ю.Г., Маренный А.М. *Действие тяжелых ионов на биологические объекты.* М.: Энергоатомиздат; 1990.
7. Маренный А.М. Проблема облучения населения от природных источников ионизирующих излучений. *Инф. Бюлл. «Ядерная и радиационная безопасность России»:* 2002; вып. 2 (5): 36-63.
8. Стамат И.П., Кормановская Т.А., Горский Г.А. Радиационная безопасность населения России при облучении природными источниками ионизирующего излучения: современное состояние, направления развития и оптимизации. *Радиационная гигиена*. 2014;7(1) 54–62.
9. Маренный А.М., Цапалов А.А., Микляев П.С., Петрова Т.Б. *Закономерности формирования радонового поля в геологической среде.* М.: Издательство «Перо»; 2016.
10. Дозы облучения населения субъектов Российской Федерации за счет природных источников ионизирующего излучения в производственных и коммунальных условиях: справочное пособие . В кн.: *СПб. НИИ радиац. гигиены им. проф. П.В. Рамзаева; под ред. И.К. Романовича.* СПб.: ООО «Типография «Береста»; 2015.
11. UNSCEAR 2000 Report: Annex B. *Exposure from Natural Radiation Sources.* United Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, New York, 2000.
12. Handbook on Indoor Radon: *A Public Health Perspective.* World Health Organization (WHO). WHO Press, Geneva: 2009.
13. Жуковский М.В., Ярмошенко И.В. *Радон: измерение, дозы, оценка риска*. Екатеринбург: УрО РАН;1997.
14. Жуковский М.В., Кружалов А.В., Гурвич В.Б., Ярмошенко И.В. *Радоновая безопасность зданий.* Екатеринбург: УрО РАН; 2000.
15. Киселев С.М., Жуковский М.В., Стамат И.П., Ярмошенко И.В. Радон. *От фундаментальных исследований к практике регулирования*. М.: Издательство ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна; 2016.
16. Жуковский М.В., Ярмошенко И.В., Киселев С.М. *Современные подходы к нормированию облучения радоном и анализ последствий их применения в России.* АНРИ. 2011; 67(4): 18–25.

17. Protection Against Radon–222 at Home and at Work. ICRP Publication 65. *Ann. ICRP.* 1993; 23(2).
18. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources International Atomic Energy Agency, Vienna, Safety Series no. 115, 1996.
19. Survey on radon guidelines programmes and activities. Final report. International radon project. WHO/HSE/RAD/07.01**,** Geneva; 2007.
20. Effect of exposure to radon gas // UNSCER briefing note, 21.07. 2009/- New York: United States: 2009.
21. Публикация 115 Международной Комиссии по радиологической защите (МКРЗ) 2010 г. М.: Изд-во «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России»: 2013.
22. ICRP, 2014. Radiological Protection against Radon Exposure. *ICRP Publication 126. Ann. ICRP.* 43(3).
23. Ограничение облучения населения от природных источников ионизирующего излучения. Временные критерии для принятия решения и организации контроля № 43–10/796 от 5.12.1990 г. М.: 1990.
24. МУ 2.6.1. 037–2015. Определение среднегодовых значений ЭРОА изотопов радона в воздухе помещений по результатам измерений разной длительности.
25. Маренный А.М. *Методические аспекты измерений средней объемной активности радона в помещениях интегральным трековым методом*. АНРИ. 2012; (4):13-9.

REFERENCES

1. Radiation safety standards (NRB-99/2009): Sanitary and epidemiological rules and regulations (SanPiN 2.6.1.2523-09) - M.: Federal center of hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2009. (in Russian).
2. SP 2.6.1.2612-10 Basic sanitary rules for radiation safety (OSPORB-99/2010): Sanitary rules and regulations. – Moscow: Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2010. (in Russian)
3. SanPiN 2.6.1.2800-10 *Hygienic requirements to limit exposure of the population due to sources of ionizing radiation: Sanitary rules and regulations.* – Moscow: Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2011. (in Russian).
4. Shirokova, E.K., Kozlov, D.Yu., Rykov S.V. and others. *Natural radionuclides in building materials and radiation background of premises: studies. manual*. M.: MIKHiS, 1999. (in Russian).
5. Krisyuk, E.M. Effective specific activity of natural radionuclides in materials. *ANRI*. 2001; 4(27): 4-8. (in Russian).
6. Nevzgodina, L.V., Grigoriev Y.G., Marennyy, A.M. *Effects of heavy ions on biological objects*. Moscow: Energoatomizdat, 1990. (in Russian).
7. Marenny A.M. The Problem of public irradiation from natural sources of ionizing radiation . INF. Bull. *"Yadernaya i radiatzionnaya besopasnost Rossii*". 2002; issue. 2(5): 36-63. (in Russian).
8. Stamat I.P., Kormanovskaya T.A., Gorsky G.A. *Radiation safety of the population of Russia under irradiation by natural sources of ionizing radiation: the current state, directions of development and optimization . Radiationnaya Hygiena*. 2014; 7(1): 54-62. (in Russian).
9. Marennyy A.M., Tsapalov A.A., Mikljaev P.S., Petrova T.B. *Regularities of formation of fields of radon in the geological environment*. Publishing house "Pero". Moscow 2016. (in Russian).
10. Doses of radiation of the population of subjects of the Russian Federation at the expense of natural sources of ionizing radiation in industrial and municipal conditions: reference manual . *SPb. NII radiats. them hygiene. Professor P. V. Ramzaev; under the editorship of I. K. Romanovich.* SPb.: LLC "printing House "Beresta". 2015. (in Russian).
11. UNSCEAR 2000 report: Annex B. exposure to natural sources of radiation. Joint Scientific Committee on the effects of atomic radiation, New York, 2000.
12. The Handbook on internal radon: a public health perspective. World health organization (who). WHO Press, Geneva, 2009.
13. Zhukovsky M.V., Yarmoshenko I.V. *Radon: measurement, doses, risk assessment [Radon: izmerenie, dozy, otsenka riska]*. Ekaterinburg: URO RAN, 1997. (in Russian).
14. Zhukovsky M.V., Kruzhalov A.V., Gurvich V.B., Yarmoshenko I.V. *Radon Security of buildings [Radonovaya bezopasnost' zdsniy]*. Ekaterinburg: URO RAN, 2000. (in Russian).
15. Kiselev S.M., Zhukovsky M.V., Stamat I.P., Yarmoshenko I.V. *Radon. From basic research to regulatory practice [Radon. Ot fundamental'nykh issledovaniy k praktike regulirovaniya]*. Publisher SSC center named after them. A.I. Burnazyan, Moscow: 2016. (in Russian)
16. Zhukovsky M.V., Yarmoshenko I.V., Kiselev S.M. Modern approaches to rationing radon irradiation and analysis of the consequences of their use in Russia. *ANRI*. 2011; 67(4):18–25. (in Russian)
17. Protection Against Radon–222 at Home and at Work. *ICRP Publication 65.* Ann. ICRP. 1993; 23 (2)..
18. International basic safety standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources International Atomic Energy Agency, Vienna, Safety Series no. 115, 1996.
19. Survey on radon guidelines programmes and activities. Final report. International radon project. WHO/HSE/RAD/07.01**,** Geneva, 2007.
20. Effect of exposure to radon gas // UNSCER briefing note, 21.07. 2009/- New York: United States.-2009.
21. Publication 115 of the International Commission on radiological protection (ICRP) 2010 Moscow: publishing House "FGBI SSC FMBC. A. I. Burnazyan FMBA of Russia", 2013. (in Russian).
22. ICRP, 2014. Radiological Protection against Radon Exposure. *ICRP Publication 126. Ann. ICRP.* 43(3). (in Russian)
23. Limitation of public exposure to natural sources of ionizing radiation. *Temporary criteria for decision-making and organization of control* № 43-10/796 from 5.12.1990, M.: 1990. (in Russian).
24. MU 2.6.1. 037–2015. Determination of average annual ERC values of radon isotopes in indoor air based on the results of measurements of different durations. (in Russian)
25. Marennyy A.M. Methodical aspects of measurements of the radon average volume activity in the premises by the integral track method. *ANRI.* 2012;4: 13-9. (in Russian).

Поступила 12 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Павлова А.А., Яровая С.Н., Конева Т.А., Федорченко А.Н., Янно Л.В.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПЕРИОДИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ РАБОТНИКОВ ОБЪЕКТОВ ПО УНИЧТОЖЕНИЮ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ В ПЕРИОД ИХ ВЫВЕДЕНИЯ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ, ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ И КОНВЕРСИИ

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, 188663, Санкт-Петербург

Оценены результаты периодических медицинских осмотров работников объектов по уничтожению химического оружия «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» за 2017 г. в период их выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. Установлена лидирующая патология в структуре заболеваний по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра, которая была представлена болезнями глаза и его придаточного аппарата (объект «Марадыковский» и объект «Щучье») и болезнями органов пищеварения (объекты «Почеп» и «Леонидовка»). Проведен сравнительный анализ заключений терапевтического и неврологического осмотров по данным периодических медицинских осмотров ФБУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России и результатам комплексного клинико-инструментального обследования сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России на примере персонала объекта «Марадыковский». Показана необходимость внедрения ультразвукового исследования гепатобилиарной системы в практику периодических медицинских осмотров с целью усиления контроля за состоянием здоровья работников особо опасных химических производств. Проанализированы результаты заключительных актов периодических медицинских осмотров объектов по уничтожению химического оружия «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье».

Ключевые слова: *объекты по уничтожению химического оружия; эксплуатация, перепрофилирование, конверсия; периодические медицинские осмотры; структура заболеваний; классы болезней; комплексное клинико-инструментальное обследование; ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы.*

Для цитирования: Павлова А.А., Яровая С.Н., Конева Т.А., Федорченко А.Н., Янно Л.В. Анализ результатов периодических медицинских осмотров работников объектов по уничтожению химического оружия в период их выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(3): 383-392.

Для корреспонденции: *Павлова Анна Анатольевна*, кандидат мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории «Клиника профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ» ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, 188663, Санкт-Петербург. E-mail: medanna47@mail.ru

---

Pavlova A.A., Yarovaya S.N., Koneva T.A., Fedorchenko A.N., Yanno L.V.

ANALYSIS OF THE RESULTS OF PERIODIC MEDICAL EXAMINATIONS OF EMPLOYEES OF CHEMICAL WEAPONS STORAGE AND DESTRUCTION FACILITIES DURING DECOMMISSIONING, REPROFILING, AND CONVERSION

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology, and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, 188663, Russian Federation

The results of periodic medical examinations of workers of the Maradykovsky, Pochep, Leonidovka, and Shchuchye chemical weapons destruction facilities (CWDFs) over 2017 are evaluated during decommissioning, reprofiling, and conversion. The leading pathologies in the morbidity structure, according to the International Disease Classification (10th revision), were related to two classes of diseases: «Diseases of the Eye and Its Appendage» (Maradykovsky and Shchuchye CWDFs) and «Diseases

of the Digestive System» (Pochep and Leonidovka CWDFs). Comparative analysis of the conclusions of the therapeutic and neurological examinations by the results of periodic medical examinations at the Medical Sanitary Station № 52 Federal Budgetary Healthcare Institution, Federal Medical Biological Agency, and the results of the complex clinical and instrumental examinations by the employees of Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise, Federal Medical Biological Agency, was performed on an the example of the personnel of the Maradykovsky CWDF. The necessity to introduce ultrasound examination of the hepatobiliary system in the practice of periodic medical examinations in order to strengthen health control of workers of chemically hazardous industries is demonstrated. The final protocols of the periodic medical examinations of the personnel of the Maradykovsky, Pochep, Leonidovka, and Shchuchye CWDFs are analyzed.

Keywords: *chemical weapons destruction facilities; decommissioning, reprofiling, conversion; periodic medical examinations; disease classes; morbidity structure; comprehensive clinical and instrumental examination; ultrasound examination of the hepatobiliary system.*

For citation: Pavlova A.A., Yarovaya S.N., Koneva T.A., Fedorchenko A.N., Yanno L.V. Analysis of the Results of Periodic Medical Examinations of Employees of Chemical Weapons Storage and Destruction Facilities during Decommissioning, Reprofiling, and Conversion. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 383-392. (In Russian).

For correspondence: *Anna A. Pavlova*, Ph.D. Sci., Senior Researcher, Laboratory "Clinic for Occupational Diseases and the Long-Term Effects of Chemicals"Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology, and Human Ecology of the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, 188663, Russian Federation. E-mail: medanna47@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09., 2019

В настоящее время в Российской Федерации уничтожены все запасы химического оружия (ХО). Вывод из эксплуатации, перепрофилирование или ликвидация объектов по хранению и уничтожению ХО является многоплановой и чрезвычайно сложной в реализации проблемой, обусловленной повышенным потенциальным и/или реальным риском воздействия на персонал, население и окружающую среду не только уничтожаемых ОВ, но и токсичных продуктов их деструкции [1].

Одной из основных медико-гигиенических проблем обеспечения безопасности деятельности на объектах по уничтожению химического оружия (ОУХО, далее объект) с целью сохранения здоровья работников является организация эффективного медицинского контроля, который включает в себя предварительные и периодические медицинские осмотры (ПМО). Порядок организации и проведения медицинских осмотров, в том числе объем обязательных лабораторных и функциональных исследований, перечень специалистов, участвующих в осмотре лиц, были регламентированы Приказом Минздрава Российской Федерации от 21.03.2000 г. № 101 и (или) Приказом Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 г. № 302н [2, 3].

Цель работы – анализ результатов периодических медицинских осмотров работников объектов по УХО в период выведения из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии.

Материал и методы

Материалом настоящей работы послужили результаты ПМО, проведенных в 2017 г. сотрудниками врачебных комиссий (терапевт, невролог, отоларинголог, окулист, хирург, психиатр-нарколог, дерматовенеролог, стоматолог и гинеколог) ФБУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России у 85 работников объекта «Марадыковский» (6 мужчин и 79 женщин, средний возраст 45,6 ± 1,12 лет), ФГБУЗ «МСЧ № 135» ФМБА России у 43 работников объекта «Почеп» (20 мужчин и 23 женщины, средний возраст 38,5 ± 1,55 лет), ФГБУЗ «МСЧ № 59» ФМБА России у 57 работников объекта «Леонидовка» (18 мужчин и 39 женщин, средний возраст 43,0 ± 1,34 лет), ФГБУЗ «МСЧ № 92» ФМБА России у 64 работников объекта «Щучье» (24 мужчины и 40 женщин, средний возраст 40,6 ± 1,23 лет) (табл. 1).

Таблица 1

Количество работников с результатами периодических медицинских осмотров за 2017 г.

ОУХО	Медико-санитарная часть	Всего работников	Мужчины	Женщины	Средний возраст, годы
«Марадыковский»	ФБУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России	85	6	79	45,6 ±1,12
«Почеп»	ФГБУЗ «МСЧ № 135» ФМБА России	43	20	23	38,5 ± 1,55
«Леонидовка»	ФГБУЗ «МСЧ № 59» ФМБА России	57	18	39	43,0 ± 1,34
«Щучье»	ФГБУЗ «МСЧ № 92» ФМБА России	64	24	40	40,6 ± 1,23

Кроме того, были проанализированы заключительные акты комиссии по периодическим медицинским осмотрам за 2017 г. персонала объектов «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье», а также результаты комплексного клинико-инструментального обследования сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России за 2017 г. (заключения терапевта и невролога) 50 работников (3 мужчины и 47 женщин, средний возраст 45,8 ± 1,27 лет) объекта «Марадыковский».

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «БиоСтат 2007» для анализа качественных признаков методом исследования критического значения хи-квадрат (χ^2) в сопряженных таблицах. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По результатам ПМО за 2017 г. (табл. 2) в изучаемом коллективе объекта «Марадыковский» в целом диагностировано 125 различных заболеваний, объекта «Почеп» – 61 заболевание, объекта «Леонидовка» – 94 заболевания, объекта «Щучье» – 75 заболеваний.

В структуре всех диагностированных заболеваний по классам Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) в изучаемом коллективе объекта «Марадыковский» первое место занимали болезни глаза и его придаточного аппарата, с удельным весом 20,8%, фактически полностью представленные нарушениями рефракции и аккомодации (19,2%), из нозологических форм которых чаще диагностировалась миопия (16,8%). На втором месте находились болезни костно-мышечной системы, полностью представленные дорсопатиями (14,4%). Третье место разделили (по 12,8%) болезни органов пищеварения (в том числе болезни полости рта – 3,2%; болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки – 4,8%; болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы – 2,4%; грыжи, болезни печени, и другие болезни органов пищеварения – по 0,8%) и болезни системы кровообращения (в более половине случаев были представлены варикозной болезнью нижних конечностей). Новообразования составили 11,2% (преимущественно миома матки 10,4%).

В структуре заболеваний работников объекта «Почеп» на первом месте были болезни органов пищеварения (36,1%), полностью представленные болезнями полости рта (чаще кариес зубов), на втором месте находились болезни глаза и его придаточного аппарата, удельный вес которых составил 18% (в том числе нарушения рефракции и аккомодации – 16,4%, из нозологических форм которых чаще регистрировалась миопия – 9,8%). Третье место занимали новообразования (16,4%), среди которых преобладали невусы (14,8%).

На объекте «Леонидовка» в структуре заболеваний лидировали болезни органов пищеварения, с удельным весом 28,7%, в большей части представленные болезнями полости рта – 15,9%, из нозологий которых чаще регистрировался хронический периодонтит. Удельный вес заболеваний других блоков рубрик данного класса болезней, а именно «Болезни печени» (из нозологических форм хронический персистирующий гепатит – 3,2%, жировой гепатоз – 2,1% и реактивный гепатит – 1,1%) и «Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы» (из нозологических форм все случаи хронического холецистита) составил по 6,4%. Второе ранговое место

занимали болезни глаза и его придаточного аппарата, полностью представленные нарушениями рефракции и аккомодации (26,6%), а именно, в большей части такой нозологической формой, как миопия (19,1%). Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, удельный вес которых составил 19,1%, были на третьем месте (представлены двумя нозологиями, а именно, ожирением – 13,8% и гиперхолестеринемией – 5,3%).

Первое ранговое место в структуре заболеваний работников объекта «Щучье» занимали болезни глаза и его придаточного аппарата (30,7%), в основном были представлены нарушениями рефракции и аккомодации с удельным весом 26,7%, из нозологических форм которых чаще диагностировалась миопия (24,0%). На втором месте находились болезни органов пищеварения (24,0%), в основном были представлены болезнями полости рта (20,0%) (чаще хронический периодонтит). Удельный вес заболеваний других блоков рубрик данного класса болезней, а именно, «Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки» и «Другие болезни кишечника» составил 1,3 и 2,7% соответственно. На третьем ранговом месте были болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (14,7%), полностью представленные такой нозологией, как ожирение.

В симптомокомплексе хронической интоксикации ФОВ основными являются патология нервной и пищеварительной систем [4]. Поэтому в табл. 2 подробно разнесены блоки рубрик болезней органов пищеварения.

Болезни нервной системы встречались в единичном случае только на объекте «Марадыковский» («Мигрень простая») и на объекте «Леонидовка» («Расстройство вегетативной [автономной] нервной системы»).

Таким образом, анализ структуры заболеваний по классам МКБ-10 показал, что первое ранговое место в изучаемых коллективах ОУХО по результатам ПМО за 2017 г. занимали болезни глаза и его придаточного аппарата (объект «Марадыковский» и объект «Щучье») и болезни органов пищеварения (объект «Почеп» и объект «Леонидовка»). Достаточно большой удельный вес болезней глаза и его придаточного аппарата на всех четырех ОУХО в основном фактически был представлен нарушениями рефракции и аккомодации, из нозологических форм которых чаще диагностировалась миопия. Так, в частности частота встречаемости миопии в изучаемых коллективах ОУХО была выявлена: у 24,7% лиц на объекте «Марадыковский», у 28,1% лиц на объекте «Щучье», у 14,0% лиц на объекте «Почеп» и у 31,6% лиц на объекте «Леонидовка». В настоящее время в России страдают близорукостью свыше 28 млн человек [5]. Установлено, что лидирующая патология по классу «Болезни органов пищеварения» на объекте «Леонидовка» в более половине случаев, а на объекте «Почеп» в 100% случаев, была представлена заболеваниями блока рубрики «Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей», из нозологических форм которых в основном диагностировались кариес зубов и хронический периодонтит. Известно, что распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний в различных регионах нашей страны подвержена значительным колебаниям и зависит от климатогеографических условий местности, содержания фтора, йода и других микроэлементов в питьевой воде, экологических, социальных и других факторов. Черкасов С.М. указывает, что кариозная болезнь является самым распространенным заболеванием среди взрослого населения. По данным ВОЗ, заболеваемость кариесом зубов в разных странах и среди разного контингента колеблется от 80 до 98% [6].

Сравнительный анализ удельного веса заболеваний по классам МКБ-10 с целью выявления наибольшей его доли на сравниваемых ОУХО (см. табл. 2), выявил:

- ***на объекте «Марадыковский»*** наибольший удельный вес заболеваний отмечен по классам: «Болезни системы кровообращения» – 12,8% (в более половине случаев за счет варикозного расширения вен нижних конечностей – 7,2%), «Болезни костно-мышечной системы» – 14,4% (полностью за счет дорсопатий), «Болезни мочеполовой системы» – 9,6% (8,8% за счет заболеваний женской половой сферы), «Болезни крови…» – 4,8% (полностью представлены случаями железодефицитных анемий);

Таблица 2

Структура заболеваний по классам МКБ-10 (в %) у работников ОУХО по данным периодических медицинских осмотров за 2017 г.

Класс болезней (код МКБ-10)	ОУХО			
	«Марадыковский»	«Почеп»	«Леонидовка»	«Щучье»
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	0	9,8	0	4,0
Новообразования (C00-D48)	11,2	16,4	1,1	1,3
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50-D89)	4,8	1,6	1,1	1,3
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90)	8,8	0	19,1	14,7
Болезни нервной системы (G00-G99)	0,8	0	1,1	0
Болезни глаза и его придаточного аппарата (H00-H59)	20,8	18,0	26,6	30,7
Болезни уха и сосцевидного отростка (H60-H95)	2,4	0	0	0
Болезни системы кровообращения (I00-I99)	12,8	3,3	1,1	9,3
Болезни органов дыхания (J00-J99)	1,6	0	1,1	9,3
Болезни органов пищеварения (K00-K93), в том числе:	12,8	36,1	28,7	24,0
болезни полости рта, слюнных желез и челюстей (K00-K14)	3,2	36,1	15,9	20,0
болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки (K20-K31)	4,8	0	0	1,3
грыжи (K40-K46)	0,8	0	0	0
другие болезни кишечника (K55-K64)	0	0	0	2,7
болезни печени (K70-K77)	0,8	0	6,4	0
болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (K80-K87)	2,4	0	6,4	0
другие болезни органов пищеварения (K90-K93)	0,8	0	0	0
Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-L99)	0	9,8	0	2,7
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00-M99)	14,4	0	12,8	0
Болезни мочеполовой системы (N00-N99)	9,6	4,9	5,3	2,7
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках (R00-R99)	0	0	2,1	0
Всего заболеваний	100,0	100,0	100,0	100,0

- ***на объекте «Почеп»*** наибольший удельный вес заболеваний был по классам: «Болезни органов пищеварения» – 36,1% (полностью за счет болезней полости рта – чаще кариес зубов), «Новообразования» – 16,4%, «Некоторые инфекционные и паразитарные заболевания» – 9,8%, «Болезни кожи и подкожной клетчатки» – 9,8% (в последних трех классах болезней за счет диагностики дерматовенерологом таких нозологических форм, как невусы, микозы стоп и ногтей, остеофолликулиты и акне соответственно);
- ***на объекте «Леонидовка»*** наибольший удельный вес заболеваний зафиксирован по классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» – 19,1% (за счет случаев ожирений – 13,8% и гиперхолестеринемий – 5,3%);
- ***на объекте «Щучье»*** наибольший удельный вес заболеваний был по классам: «Болезни глаза и его придаточного аппарата» – 30,7% (24,0% представлены миопией) и «Болезни органов дыхания» – 9,3% (8,8% за счет искривлений носовой перегородки).

По мнению авторов, в увеличении удельного веса заболеваний отдельных классов болезней на сравниваемых ОУХО, возможно, имеет значение насколько тщательно тот или иной специалист оценивает те или иные заболевания. В качестве примера, только неврологами объектов «Марадыковский» и «Леонидовка» были выявлены случаи дорсопатий, что соответственно имело место в отражении величины удельного веса болезней костно-мышечной системы на вышеназванных объектах. Или, например, только дерматовенеролог объекта «Почеп» вынес в диагнозы невусы кожи, что привело к увеличению доли патологии по классу «Новообразования» на данном объекте; или только отоларинголог объекта «Щучье» регистрировал искривления носовой перегородки, увеличив удельный вес болезней органов дыхания на данном ОУХО и т.д. С другой стороны, низкий удельный вес заболеваний отдельных классов болезней, возможно, связан и с тем, что многие работающие, стремясь сохранить работу, не предъявляют активных жалоб на медосмотрах.

На примере однородного коллектива (50 человек) объекта «Марадыковский» проведен сравнительный анализ заключений терапевтического и неврологического осмотра вышеуказанных работников за 2017 г. при углубленном комплексном клинико-инструментальном обследовании сотрудниками ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (далее НИИ) и при ПМО, выполненных сотрудниками ФБУЗ «МСЧ № 52» ФМБА России (далее МСЧ № 52). Комплексное клинико-инструментальное обследование сотрудниками НИИ было проведено в командировочных условиях и включало в себя осмотр терапевтом, неврологом, ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы и почек, спирометрию, а также лабораторную диагностику: клинический и биохимический (с оценкой тиреоидного статуса) анализы крови и иммунологическое обследование. Осмотр неврологом НИИ выявил статистически значимо ($p < 0,001$) меньше практически здоровых лиц (12,0%), чем осмотр неврологом, участвующем в ПМО (84,0%). Неврологическая патология по данным ПМО была представлена только случаями дорсопатий (у 16,0% лиц). Аналогичную патологию невролог НИИ выявил у 84,0% лиц (статистически значимо больше, при $p < 0,001$). По данным отечественных и зарубежных исследователей дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике обнаруживаются у 50,0% лиц старше 40 лет и у 75,0% старше 65 лет (П.Л. Жарков, 1994, 2008; Я.Ю. Попелянский, 1997; А.М. Хелимский, 2000; С.С. Гайдуков, 2008; А.В. Губин, Э.В. Ульрих, 2008). Дорсопатии характеризуются хроническим течением и периодическими обострениями заболевания, при которых ведущими являются различные болевые синдромы (Р.А. Гареев, 2002; А.И. Федин, 2002; И.В. Пряников, 2004; Н.Г. Гончаров, 2004–2007; А.А. Скоблин, 2005–2007). Неспецифическая боль в спине составляет более 90% всех случаев боли в спине [7]. Помимо дорсопатий, неврологом НИИ были диагностированы такие нозологические формы, как периферический ангиодистонический синдром верхних или нижних конечностей (у 8,0% лиц), полиневротический синдром нижних конечностей (у 4,0% лиц), атеросклероз церебральных артерий (у 6,0% лиц), астено-невротический синдром (у 6,0% лиц), другая неврологическая патология (по одному случаю каждая) была представлена – цефалгией, остаточными явлениями менингоэнцефалита и остаточными влениями неврита лицевого нерва.

Осмотр терапевтом НИИ выявил статистически значимо ($p < 0,001$) меньше практически здоровых лиц (16,0%), чем осмотр терапевтом, участвующим в ПМО (70,0%). Следует отметить, что при сравнительном анализе не учитывался ряд заболеваний, присутствующих в заключениях терапевта НИИ, а именно: миома матки и варикозное расширение вен нижних конечностей (по данным ПМО это заключения гинеколога и хирурга). Анализ распределения установленных диагнозов по классам МКБ-10 показал, что лидирующей патологией по частоте встречаемости, по данным осмотров терапевтов обеих медицинских организаций, были болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, при этом по данным терапевта НИИ заболевания данного класса (у 34% лиц) диагностировались статистически значимо ($p < 0,05$) чаще, чем терапевтом при ПМО (у 14,0% лиц).

Так, в частности из нозологий данного класса болезней ожирение различной степени выраженности было выявлено у 22,0% лиц (по данным ПМО отмечен всего один случай – 2,0%, $p < 0,01$), болезни щитовидной железы установлены у 14,0% лиц (по данным ПМО у 10,0% лиц), сахарный диабет (по результатам осмотра терапевтов обеих организаций) имел один работник. При сравнении установлено, что болезни крови (представлены железодефицитной анемией), болезни нервной системы (представлены вегетососудистой дистонией) и заболевания органов пищеварения, статистически значимо чаще ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,01$ соответственно) устанавливались терапевтом НИИ (у 22,0%, 20,0% и 32,0% лиц соответственно), чем при ПМО (у 6,0%, 0% и 6,0% лиц соответственно). По частоте встречаемости других заболеваний, а именно болезней системы кровообращения, органов дыхания и мочеполовой системы статистически значимых различий не выявлено, однако отмечено, что терапевтом НИИ они регистрировались в 2–3 раза чаще. Следует отметить, что терапевт и невролог НИИ, имеющие сертификаты специалиста по профпатологии, акцентировали внимание даже на субклинических проявлениях заболеваний (отклонения результатов лабораторных методов исследования от референсных значений) и учитывали все отклонения здоровья, выявленные как при сборе анамнеза, так и при осмотре работников. Как известно, периодические медицинские осмотры (обследования) проводятся с целью динамического наблюдения за состоянием здоровья работников, своевременного выявления начальных форм профессиональных заболеваний и ранних признаков воздействия вредных и (или) опасных производственных факторов на состояние здоровья работников, поэтому медосмотр – это комплекс мер по исследованию здоровья, выявлению возможных патологий и их профилактике. К сожалению, в практике проведения медосмотров, акцент часто делается на профотбор и профпригодность, а не на профилактику, что, скорее всего, мы и видим при сравнении результатов обследования вышеназванных медицинских организаций. Кроме того, применение одинаковых подходов к вопросам диагностики заболеваний при проведении ПМО должно быть ключевым звеном в деле совершенствования системы охраны здоровья граждан.

Отдельного рассмотрения требует анализ частоты встречаемости болезней органов пищеварения, которые по данным ПМО выявлены всего у 6,0% лиц и были представлены только нозологическими формами блока рубрики «Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки» (из нозологических форм – 1 случай хронического гастрита и 2 случая язвенной болезни желудка/двенадцатиперстной кишки). Вместе с тем, при проведении осмотра терапевтом НИИ патология данного класса болезней зарегистрирована у 32,0% лиц, в том числе болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки у 18,0% (8 случаев хронического гастрита/гастродуоденита и 1 случай гастроэзофагеальной рефлюксной болезни). Кроме того, болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы (4 случая хронического холецистита калькулезной либо не калькулезной природы и 2 случая хронического панкреатита) и другие болезни кишечника (из нозологий все 6 случаев – это синдром раздраженного кишечника) были выявлены у 12,0% лиц соответственно каждому блоку рубрик, что статистически чаще ($p < 0,05$), так как по данным ПМО вышеуказанные заболевания у работников не регистрировались. Несмотря на то, что заболевания желудочно-кишечного тракта терапевтом НИИ были выявлены у трети обследованного коллектива (32,0% лиц), связать данную патологию с вредными условиями труда в настоящее время не представляется возможным, так как в каждом конкретном случае в установлении связи заболевания с профессией необходим индивидуальный подход с анализом санитарно-гигиенической характеристики условий труда и выписки из амбулаторной карты работника за все годы трудовой деятельности на предприятиях с особо вредными и опасными условиями труда.

Необходимо отметить, что результаты ультразвукового исследования гепатобилиарной системы (печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа), проводившегося при углубленном обследовании сотрудниками НИИ, в случае вынесения их в терапевтические

заключения практически вдвое увеличивали частоту встречаемости заболеваний по классу «Болезни органов пищеварения». Ультразвуковые изменения гепатобилиарной системы были представлены: диффузными изменениями паренхимы печени (в нозологическом варианте это жировая дегенерация печени) – у 32,0% лиц (в том числе сопровождались гепатомегалией у 10,0% лиц); диффузными неспецифическими изменениями поджелудочной железы по типу липоматоза (в нозологическом варианте это липоматоз поджелудочной железы) – у 28,0% лиц. Другие изменения при УЗ-исследовании, а именно киста печени, полипоз желчного пузыря, диффузные неспецифические изменения поджелудочной железы по типу хронического панкреатита, желчнокаменная болезнь (2 мелких конкремента), были выявлены по одному случаю каждый. Патология гепатобилиарной системы служит одним из показателей неблагоприятного воздействия вредных факторов окружающей среды на человека, в том числе и химических токсикантов. Ультразвуковое исследование является наиболее доступным и информативным методом диагностики данной патологии. Сотрудниками клинического отдела НИИ неоднократно поднимался вопрос о внедрении ультразвуковой диагностики в практику ПМО с целью усиления контроля за состоянием здоровья работников особо опасных химических производств [8].

Анализ результатов ПМО персонала объекта «Марадыковский» (443 работника), «Почеп» (199 работников), «Леонидовка» (260 работников) и «Щучье» (321 работник), по данным заключительных актов за 2017 г., показал, что из числа всех прошедших ПМО, не выявлено лиц с подозрением на профессиональное заболевание. Из числа всех осмотренных, обследованию в Центре профпатологии подлежало 9,7% лиц объекта «Марадыковский» и 1,5% лиц объекта «Леонидовка», на объектах «Почеп» и «Щучье» таковых лиц не зарегистрировано. Частота встречаемости впервые выявленных хронических соматических заболеваний была примерно одинаковой на объектах «Марадыковский», «Почеп» и «Леонидовка» и составила 2,7, 3,0 и 3,5% соответственно, и только на объекте «Щучье» – 29,6% (из них третья часть это болезни кожи и подкожной клетчатки, представленные в большинстве случаев дистрофией ногтя). Процент охвата ПМО работников ОУХО составил: 100% на объектах «Марадыковский» и «Почеп»; 89,3 и 88,7% на объектах «Леонидовка» и «Щучье» соответственно.

Таким образом, несмотря на довольно высокий процент охвата ПМО работников всех четырех ОУХО, мы видим небольшую частоту впервые выявленных хронических соматических заболеваний (объект «Марадыковский», «Почеп» и «Леонидовка») и достаточно низкий процент направления лиц на обследование в Центр профпатологии (на объектах «Почеп» и «Щучье» таковых лиц не выявлено, на объеке «Леонидовка» 1,5%), что с одной стороны является положительным моментом, свидетельствующем об отсутствии влияния химических токсикантов на организм работающих, но с другой стороны, может указывать на недостаточное выявление начальных признаков, свидетельствующих о неблагополучии в состоянии здоровья работников. Это в определенной степени подтверждается сведениями из научной литературы, где в последние годы все чаще поднимается вопрос о качестве проводимых периодических медицинских осмотров. По данным многих авторов (О.Л. Лахман, 2009; Т.Е. Пиктушанская, Т.Ю. Быковская, 2011) охват периодическими медицинскими осмотрами работников разных субъектов составляет от 80 до 100% от числа подлежащих таким осмотрам, но выявляемость профессиональных заболеваний на ранних стадиях при проведении осмотров остается низкой [9].

Выводы

Проведенный анализ результатов периодических медицинских осмотров работников объектов «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» за 2017 г. (период выведения объектов из эксплуатации, перепрофилирования и конверсии) позволил сформулировать следующие выводы:

1. В структуре заболеваний по классам МКБ-10 на всех четырех ОУХО первое место занимали болезни глаза и его придаточного аппарата либо болезни органов пищеварения (представлены болезнями полости рта в 100%

случаев на объекте «Почеп» и в более половине случаев на объекте «Леонидовка»).

2. С целью усиления контроля за состоянием здоровья работников особо опасных химических производств целесообразно расширить спектр диагностических исследований при приеме на работу и динамическом наблюдении, дополнительно включить в обязательный перечень исследований ультразвуковую диагностику гепатобилиарной системы.

3. Высокий процент охвата ПМО, зафиксированный в заключительных актах, не всегда в полной мере может отражать эффективность и качество проводимых профосмотров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филатов Б.Н., Фролов А.С., Британов Н.Г., Дворчик Т.Я., Чарова Т.А. Актуальные вопросы мониторинга состояния здоровья персонала бывших объектов хранения и уничтожения химического оружия и населения, проживающего и работающего в зонах защитных мероприятий бывших объектов по хранению и уничтожению химического оружия. *Безопасность химических предприятий. Медицинские и гигиенические проблемы: материалы научно-практической конференции.* Волгоград: Сфера, 2015: 54-9.
2. Приказ Минздрава РФ от 21 марта 2000 № 101 «О порядке проведения предварительных и периодических медицинских осмотров работников, занятых на работах по уничтожению химического оружия».
3. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 12 апреля 2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».
4. *Сборник инструктивно-методических документов по проблеме уничтожения химического оружия. Часть II. Фосфорорганические вещества. Том I.* Под общей ред. руководителя Федерального управления «Медбиоэкстрим» В.Д. Ревы. Москва, 2001.
5. Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П. Современные направления фундаментальных исследований патогенеза прогрессирующей миопии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2014; 69(3-4): 44-9.
6. Черкасов С.М. Анализ распространенности заболеваний зубочелюстной системы, формирующих спрос на стоматологические услуги. *Фундаментальные исследования*. 2014; 2: 186-9.
7. Шайтов Л., Фритц С. *Массаж и мануальная терапия при боли в пояснице*. Пер. с англ. под редакцией И.С. Красиковой. М.: БИНОМ, 2010.
8. Янно Л.В., Конева Т.А., Федорченко А.Н. Медицинские аспекты оценки состояния здоровья лиц, занятых на объектах по хранению и уничтожению химического оружия. В кн.: *Научно-практическая деятельность ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России: Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, посвященные 50-летию со дня основания.* Под ред. д-ра мед. наук, профессора В.Р. Рембовского. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012: 594-601.
9. Хоружая О.Г. Научное обоснование системы контроля качества периодически медицинских осмотров работников: дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016.

REFERENCES

1. Filatov B.N., Frolov A.S., Britanov N.G., Dvorchik T.Ya., Charova T.A. Actual issues of monitoring the health status of personnel of former facilities for the storage and destruction of chemical weapons and the population living and working in the zones of protective measures of former facilities for the storage and destruction of chemical weapons. *Safety of Chemical Enterprises. Medical and hygienic problems: materials of the scientific-practical conference. [Bezopasnost' khimicheskikh predpriyatiy. Meditsinskiye i gigiyenicheskiye problemy: materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii.]* Volgograd: Sphere, 2015: 54-9. (in Russian)
2. Order of the Russian Federation Ministry of Healthcare 21th March, 2000 № 101 «On the procedure for conducting preliminary and periodic medical examinations of employees who are involved in works of the CW destruction» [O poryadke provedeniya predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov rabotnikov, zanyatykh na rabotakh po unichtozheniyu khimicheskogo oruzhiya]. (in Russian)
3. Order of the Russian Federation MoHSD 12d April, 2011 № 302n «About the approval of the lists of harmful and (or) dangerous production factors and works, during which preliminary and periodic medical examinations are carried out, and the procedure for carrying out preliminary and periodic medical examinations of employees who are involved in physically demanding jobs and in harmful and/or dangerous exposure» [Ob utverzhdenii perechney vrednyh i (ili) opasnyh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya), i poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nyh i periodicheskikh meditsinskih osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatyh

na tyazhelyh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda]. (in Russian)

4. *Collection of instructional and methodological documents about CW destruction. Part II. Organophosphorus substances. Volume I.* [*Sbornik instruktivno-metodicheskikh dokumentov po probleme unichtozheniya khimicheskogo oruzhiya. Chast' II. Fosfororganicheskie veshchestva]*. Ed V.D. Reva. Moscow, 2001. (in Russian)
5. Iomdina E.N., Tarutta E.P. Modern trends of the fundamental research about progressive myopia pathogenesis. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 69(3-4): 44-9. (in Russian)
6. Cherkasov S.M. Prevalence analysis of the dentition diseases which are forming demands for dental services. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2014; 2: 186-9. (in Russian)
7. Chaitow L., Fritz S. *A Massage Therapist's Guide for Lower Back and Pelvic Pain*. London: Churchill Livingston, 2007.
8. Yanno L.V., Koneva T.A., Fedorchenko A.N. Medical aspects of the health care assessment among employees who are involved in the works on the weapons destruction facilities (CWDFs). *In the book.: Scientific and practical activities of the FSUE «RIHOPHE» FMBA of Russia: Solution of problems of chemical safety in the Russian Federation: proceedings of the FSUE "RIHOPHE" FMBA of Russia, devoted to the 50th anniversary of the founding [V kn.: Nauchno-prakticheskaya deyatel'nost' FGUP «NII GPECH» FMBA Rossii: Reshenie problemy obespecheniya khimicheskoy bezopasnosti v Rossiyskoy Federatsii: Trudy FGUP «NII GPECH» FMBA Rossii, posvyashchennye 50-letiyu so dnya osnovaniya]*. Eds Dr. Med. Sci., Prof. V. R. Rembovsky. SPb.: ELBY-SPb. 2012: 594-601. (in Russian)
9. Khoruzhiy O.G. Scientific substantiation of the quality control system from time to time medical examinations of employees. [Nauchnoe obosnovanie sistemy kontrolya kachestva periodicheskikh meditsinskikh osmotrov rabotnikov: diss… kand. med.nauk]. Rostov-on-Don, 2016. (in Russian)

Поступила 13 мая 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ,2019

Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н., Аклеев А.В.

УРАЛЬСКАЯ КОГОРТА АВАРИЙНО-ОБЛУЧЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Уральский научно-практический центр радиационной медицины
Федерального медико-биологического агентства», 454076, г. Челябинск

Актуальность проблемы. *В настоящее время вопросы влияния малых и средних доз облучения (до 1 Гр) на развитие отдаленных медицинских эффектов у человека, а также прямые оценки их радиационного риска здоровью являются актуальными и широко обсуждаемыми. Для совершенствования норм радиационной безопасности населения в условиях хронического облучения необходимо проведение исследований отдельных эффектов в больших по численности когортах, включающих лиц разного пола, возраста и исходного состояния здоровья. В связи с этим, создание когорты, объединяющей население, облученное в двух радиационных инцидентах на Южном Урале в 1950–60-е годы, имеет большое значение для надежных оценок радиационного риска как канцерогенных, так и нераковых эффектов.*

Цель работы – *описать новую объединенную когорту населения, облученного в пределах малых и средних доз в результате радиационных ситуаций на Южном Урале в пятидесятые годы XX века. Отсутствие надежных технологий переработки и хранения радиоактивных материалов на ПО «Маяк» в период становления его деятельности в конце 1940- , начале 1950-х гг. привело к бесконтрольному сбросу жидких радиоактивных отходов в реку Течу (1949–1956 гг.), загрязнению реки, и облучению населения прибрежных населенных пунктов. Помимо этого, население Уральского региона облучилось на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа, образовавшегося в результате взрыва хранилища радиоактивных отходов на территории ПО «Маяк» 29 сентября 1957 года.*

Материал и методы. *До настоящего времени эффекты облучения на здоровье населения изучались в отдельных когортах – когорте реки Течи, Восточно-Уральского радиоактивного следа, а также когортах потомков и внутриутробно-облученных людей на реке Тече. С целью увеличения статистической силы исследований населения, облученного в результате двух радиационных инцидентов, они были объединены в единую когорту.*

Результаты. *В статье описаны критерии включения лиц в когорту, дано определение Уральской когорты аварийно-облученного населения (УКАОН), а также общая характеристика когорты. Созданная когорта позволит не только увеличить статистическую силу исследований, но и оценить органо-специфические риски возникновения злокачественных новообразований (ЗНО), эффекты облучения в различных возрастных группах и в различные периоды времени. Кроме того, наличие такой когорты даст возможность оценить влияние постнатальной, внутриутробной и гонадной доз.*

Ключевые слова: *уральская когорта аварийно-облученного населения; УКАОН; когорта; облученное население; река Теча; Восточно-Уральский радиоактивный след; ВУРС.*

Для цитирования: Силкин С.С., Крестинина Л.Ю., Старцев В.Н., Аклеев А.В. Уральская когорта аварийно-облученного населения. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 393-402.

Для корреспонденции: *Силкин Станислав Сергеевич*, младший научный сотрудник эпидемиологической лаборатории ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России, 454076, г. Челябинск. E-mail: ssilkin@urcrm.ru

Silkin S.S., Krestinina L.Yu., Startsev V.N., Akleev A.V.

URAL COHORT OF EMERGENCY-IRRADIATED POPULATION

Ural Scientific and Practical Center of Radiation Medicine of the Federal Medical Biological Agency, 454076, Chelyabinsk, Russian Federation

Introduction. *Currently, the impact of small and medium doses of radiation (up to 1 Gy) on the development of long-term medical effects in humans, as well as direct assessments of their radiation risk to health, are relevant and widely discussed. To improve the radiation safety standards of the population under conditions of chronic exposure, it is necessary to conduct studies of individual effects in large cohorts, including people of different genders, ages, and initial health status. In this regard, the creation of a cohort uniting the population irradiated in two radiation incidents in the South Urals in the 1950s and 60s is of great importance for reliable estimates of the radiation risk of both carcinogenic and non-cancer effects.*

The purpose of the work *is to describe a new combined cohort of the population irradiated within small and medium doses as a result of radiation situations in the Southern Urals in the fifties of the twentieth century. The lack of reliable technologies for the processing and storage of radioactive materials at the Mayak PA during the formation of its activity in the late 1940s and early 1950s led to the uncontrolled discharge of liquid radioactive waste into the Techa River (1949-1956), the river's pollution, and irradiation of the population of coastal settlements. In addition, the population of the Ural region irradiated on the territory of the East Ural radioactive trail was formed as a result of the explosion of the radioactive waste storage facility at the Mayak Production Center on September 29, 1957.*

Material and methods. *To date, the effects of radiation on public health have been studied in separate cohorts – the Tech River Cohort, the East Ural Radioactive Trail Cohort, and the cohorts of offspring and prenatally irradiated people on the Teche River. In order to increase the statistical relevance of research, the population exposed as a result of two radiation incidents was combined into a single cohort.*

Results. *The article describes the criteria for including people in the cohort, defines the Ural cohort of the accidentally-exposed population (UCAON), as well as the general characteristics of the cohort. The created cohort will allow not only increasing the statistical power of the research, but also to evaluate the organ-specific risks of malignancy, the effects of radiation in different age groups and at different time periods. In addition, the presence of such a cohort will make it possible to assess the effect of postnatal, intrauterine and gonadal doses.*

Keywords: *Ural cohort of accidentally irradiated population; UCAON; cohort; irradiated population; Techa River; East Ural Radioactive Trace; EURT.*

For citation: Silkin S.S., Krestinina L.Yu., Startsev V.N., Akleev A.V. Ural cohort of emergency-irradiated population. Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal) 2019; 21(3): 393-402. (In Russian).

For correspondence: *Stanislav S. Silkin*, MD, Junior Researcher at the Epidemiological Laboratory, Ural Scientific and Practical Center of Radiation Medicine FMBA of Russia, Chelyabinsk, 454076, Russian Federation. E-mail: ssilkin@urcrm.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Актуальность создания объединенной когорты облученного населения на Южном Урале

Растущая востребованность знаний об эффектах малых и средних доз облучения человека (ниже 1 Гр) и прямых оценок риска здоровью вследствие хронического радиационного воздействия для норм радиационной безопасности населения требует наличия крупных аналитических когорт, с большим периодом наблюдения, представителей обоего пола и всех возрастных групп. Приблизиться к этим требованиям позволяет объединенная когорта населения, облученного на Южном Урале.

Историческая справка

В конце 40-х годов XX столетия на Южном Урале было создано первое предприятие по производству оружейного плутония и переработке радиоактивных материалов – ПО «Маяк». Отсутствие надежных технологий хранения и

переработки радиоактивных отходов привели к бесконтрольному сбросу части сточных вод, содержащих радиоактивные вещества, в реку Течу (1949–1956 гг.). Радиоактивное загрязнение реки Течи привело к облучению населения прибрежных населенных пунктов. Население подверглось многолетнему хроническому радиационному воздействию, обусловленному как внешним гамма-излучением, так внутренним за счет употребления воды и продуктов питания местного производства. Основными дозообразующими радионуклидами являлись долгоживущие ^{90}Sr и ^{137}Cs [1–4].

В конце сентября 1957 г. на территории ПО «Маяк» в результате выхода из строя системы охлаждения хранилища с отходами, содержащими коротко- и долгоживущие радиоактивные нуклиды осколочного происхождения, произошел тепловой взрыв. Два миллиона Кюри активных отходов образовали радиоактивное облако, которое при осаждении на поверхность земли, привело к загрязнению территории Челябинской и Свердловской областей. Территория, загрязненная радионуклидами, получила название Восточно-Уральского Радиоактивного Следа (ВУРС) [5–7]. В состав аварийного выброса входили следующие основные радионуклиды:

$$^{144}Ce + {}^{144}Pr = 66\%;$$
$$^{90}Sr + {}^{90}Y = 5{,}4\%;$$
$$^{95}Zr + {}^{95}Nb = 24{,}9\%;$$
$$^{106}Ru + {}^{106}Rh = 3{,}7\%$$

Для изучения эффектов облучения населения в конце 60-х годов XX столетия в Челябинском Филиале №4 Института Биофизики (ФИБ-4), реорганизованном в 1992 г. в Уральский научно-практический центр радиационной медицины (УНПЦ РМ) был создан персонализированный регистр населения, получившего облучение на реке Тече, а в конце 80-х годов – для жителей населенных пунктов, попавших в зону ВУРСа.

Материал и методы

В разное время в УНПЦ-РМ было сформировано несколько когорт: когорта Реки Течи (КРТ), когорта лиц, облученных на территории Восточно-Уральского Радиоактивного Следа (КВУРС), когорта лиц, облученных внутриутробно на реке Тече (КРТ ВУО), когорта потомков 1-го поколения от облученных лиц на реке Тече (КРТ-F1).

Когорта реки Течи, включающая около 30 000 человек, сформирована в семидесятые годы прошлого столетия, включает лиц, родившихся до 1950 г. и проживавших в каком-либо из 41 прибрежного села на реке Тече в период с 1950 по 1960 г. Наблюдение за жизненным статусом, причинами смерти в этой когорте проводится с 1950 г., за заболеваемостью злокачественными новообразованиями – с 1956 г. по настоящее время [8–13].

Когорта лиц, облученных на территории ВУРСа включала около 22,5 тыс. человек, родившихся и проживавших на момент аварии 1957 г. и до даты отселения в 22 населенных пункта (НП), и в период с момента аварии до конца 1959 г. в 15 непереселенных НП. Наблюдение за членами когорты было организовано с 1957 г. по настоящее время. Электронный регистр населения, облученного на территории ВУРСа, начал создаваться в конце восьмидесятых годов XX века. Численность анализируемой когорты несколько раз менялась в зависимости от полноты информации. После 2013 г. численность аналитической КВУРС составляет 21,5 тыс. человек, т.к. из анализа были исключены около 1000 человек, проживавших на момент аварии на территории Свердловской области (в 3 из 22 переселенных НП), на которых у нас нет информации на постоянной основе [13–15].

Когорта потомков 1-го поколения от облученных на реке Тече, включает около 24 тыс. человек, родившихся от членов КРТ в период с 01.01.1950 г. по 31.12. 1997 г. на территории Челябинской и Курганской областей [1].

Когорта лиц, облученных внутриутробно на реке Тече (КРТ ВУО), включает около 11,5 тыс. человек, подвергшихся радиационному воздействию во время внутриутробного развития, вследствие проживания их матерей в каком-либо из 41 прибрежного села реки Течи на территории Челябинской и Курганской областей в период 01.01.1950 г. до 31.12.1960 г. и родившихся живыми до 30.09.1961 г. [2, 16, 17].

Предпосылками объединения созданных ранее когорт населения, облученного на Южном Урале, являются как новые технические возможности, так и возможности выполнения

требований по полноте и качеству данных, обеспечивающих единообразие подходов и методов эпидемиологического наблюдения и анализа:

- наличие в УНПЦ РМ медико-дозиметрической базы данных (МДБД) «Человек»;
- выработка единой методологии сбора информации для актуализации МДБД «Человек» и использование единых информационных источников;
- создание сотрудниками УНПЦ РМ единой дозиметрической системы расчета доз в радиационных ситуациях на Южном Урале;
- достижение удовлетворительного и сопоставимого качества информации необходимого для анализа эффектов облучения в радиационных ситуациях на территории ВУРСа и на реке Тече;
- единая территория наблюдения и проживания населения, обеспечивающая одинаковые социальные условия, медицинское обслуживание, экологическое влияние среды;
- одни и те же этнические группы в составе разных когорт;
- близкие временные рамки событий, позволяющие наблюдать население в общих исторических условиях;
- развитие в стране электронных регистров для хранения информации, обеспечивающих возможность работы с большими объемами данных.

Результаты

Учитывая вышеперечисленные предпосылки, в настоящее время в УНПЦ РМ появилась возможность объединить население, облученное в двух радиационных инцидентах на Южном Урале, в одну когорту.

Объединенная когорта включает всех лиц, подвергшихся аварийному облучению на Южном Урале (в прибрежных селах реки Течи и на территории ВУРСа), включая потомков и внутриутробно-облученных, если они сами подверглись облучению после рождения в период с 1950 по 1960 г. Данная когорта может использоваться самостоятельно для анализа эффектов облучения (оценки органо-специфической заболеваемости от ЗНО, раковой или нераковой смертности, влияния нерадиационных факторов, эффектов в разные возрастные и временные периоды, характера зависимости от дозы, фактора мощности дозы и др.), а также для анализа эффектов в создаваемых выборках с учетом влияния дополнительного радиационного воздействия во внутриутробном состоянии или факта облучения родителей.

Критерии включения в объединенную когорту:

1) облучение после рождения (не исключая возможности внутриутробного облучения);

2) проживание в период с 01.01.1950 г. по 31.12.1960 г. на указанных территориях (резиденты НП):

– 41 НП Челябинской или Курганской области на реке Тече,

– 34 НП на территории ВУРСа.

Список населенных, пунктов, жители которых были включены в объединенную когорту, представлен в табл. 1.

В когорту не включены граждане, которые краткосрочно приезжали в указанные населенные пункты (дети на каникулах, гости и пр.) так как невозможно установить точное время их пребывания в данном пункте.

Определение объединенной когорты. Уральская когорта аварийно-облученного населения (УКАОН) включает в себя лиц, облученных на Южном Урале на территории Челябинской и Курганской областей в период с 01.01. 1950 по 31.12.1960 г. в результате двух радиационных ситуаций в одном из 41 прибрежного села реки Течи или 34 населенных пунктов на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа.

Объединенная когорта включает членов КРТ и КВУРС, родившихся до начала облучения, и их потомков (включая облученных внутриутробно), которые проживали вместе с родителями на указанной территории в период максимального загрязнения. Сформированная когорта насчитывает 63 662 человека (табл. 2).

В табл. 2 представлено распределение членов объединенной когорты, облученного на Южном Урале населения, в зависимости от особенностей облучения.

Основную часть когорты – 81,2% (см. табл. 2) составили лица, родившиеся и проживавшие в НП реки Течи до начала ее загрязнения и облученные на территории

Таблица 1

Список населенных пунктов, жители которых, включены в единую исследовательскую когорту

№	Название НП на реке Тече	Год отселения	№	Название НП на территории ВУРСа	Год отселения
Челябинская область			*Челябинская область*		
Отселенные пункты			Отселенные пункты		
1	Метлино	1956	1	Бердяниш	1957
2	Теча–Брод	1955	2	Сатлыково	1957
3	Старое Асаново	1956	3	Галикаево	1957
4	Новое Асаново	1956	4	Кирпичики	1957
5	Назарово	1956	5	Алабуга	1958
6	Таскино	1955	6	Русская Караболка	1958
7	Герасимовка	1957	7	Трошково	1958
8	Пос. Геологоразведки	1957	8	Горный	1958
9	Надыров Мост	1957	9	Юго–Конево	1958
10	Надырово	1955	10	Игиш	1958
11	Ибрагимово	1955	11	Гусево	1958
12	Исаево	1956	12	Малое Шабурово	1958
13	Подсобное хозяйство № 42	1961	13	Боевское	1958
14	Муслюмово село	2008	14	Фадино	1958
15	Муслюмово ж/д станция	–	15	Мельниково	1958
16	Курманово	1960	16	Брюханово	1958
17	Карпино	1961	17	Кривошеино	1958
18	Заманиха	1960	18	Скориново	1958
19	Ветродуйка	1960	19	Кажакуль	1959
20	Бродокалмак	–	Непереселявшиеся пункты		
21	Осолодка	1961	20	Большой Куяш	–
22	Паново	1960	21	Татарская Караболка	–
23	Черепаново	1960	22	Мусакаево*	–
24	Русская Теча	–	23	Голубинка	–
25	Бакланово	1960	24	Ибрагимова	–
26	Нижнепетропавловское	–	25	Кырмыскалы	–
Курганская область			26	Малый Кунашак	–
27	2–я Белоярка	1961	27	Сарыкульмяк	–
28	Дубасово	1960	28	Суртаныш	–
29	Прогресс	1960	29	Шарапкулова	–
30	Марково	1960	30	Аллаки	–
31	Ганино	1960	31	Островское	–
32	Першинское	–	32	Репенды	–
33	Ключевское	–	33	Красный Партизан	–
34	Затеченское	–	34	ОНИС – поселок Метлино	–
35	Лобаново	–			
36	Анчугово	–	*Свердловская область*		
37	Верхняя Теча	–	Отселенные пункты, не включены в УКАОН		
38	Скилягино	–	35	Тыгиш	1959
39	Бугаево	–	36	Четыркино	1959
40	Биссерово	–	37	Клюкино	1959
41	Шутихинское	–			

Примечание. * – Мусакаево – в более ранних работах жители этого села (общая численность около 40 человек) приписывались к ближайшему пункту Татарская Караболка, расположенному в 2-х км от Мусакаево.

Таблица 2

Распределение членов УКАОН в зависимости от года рождения и факта облучения родителей (по данным на май 2019 г.)

Члены УКАОН с разными характеристиками	Количество человек	
	абс.	%
Облученные на реке Тече:		
родившиеся до 01.01.1950 г. и облученные на территории ВУРСа до 31.12.1960 г.	51 718	81,2
родившиеся с 01.01.1950 г. по 31.12.1960 г., в том числе:	11 944	18,8
родились от необлученных родителей и приехали в НП на реке Тече в период с января 1950 по декабрь 1960 г.	1029	1,6
родились от облученных родителей (на р. Тече или на территории ВУРСа)	10 915	17,2
Всего облученных лиц	63 662	100

ВУРСа до 31.12.1960 г. Остальную часть когорты (18,8%) составили лица, которые также были облучены сами, но при этом родились в период с 1950 по 1960 г. и составили 2 группы:

- 1-я – 1029 человек приехали в прибрежные пункты реки Течи вместе с родителями в период с 1950 по 1960 г., (ранее не включались в КРТ т.к. родились после 1950 г.),
- 2-я – 10 915 человек, которые родились от облученных родителей (потомки облученных на реке Тече или на территории ВУРСа).

В УКАОН были включены резиденты 75 населенных пунктов, расположенных на административной территории Челябинской и Курганской областей (см. табл. 1). В период с 1955 по 1961 г. жители 45 населенных пунктов были переселены, а сами населенные пункты ликвидированы. Более 34% всех членов когорты являлись переселенцами, а около 66% проживало в непереселенных НП. Из переселенных пунктов 4 имели число жителей более 1 000 человек. Самый крупный пункт – деревня Юго-Конево, в которой в период с октября 1957 г. до осени 1958 г. (дата ликвидации населенного пункта на территории ВУРСа) проживало 2 527 человек. В 16 непереселенных пунктах насчитывалось более 1 000 человек в каждом. Самый крупный из них – село Бродокалмак. В период с 1 января 1950 г. по 31 декабря 1960 г. в нем проживало 6 519 жителей.

Таблица 3

Распределение членов когорты по полу и этнической принадлежности

Этническая группа	Всего		Мужчины, %	Женщины, %
	абс.	%		
Татары и башкиры	17 872	28,1	45,1	54,9
Славяне	45 188	71,0	44,0	56,0
Другие	602	0,9	52,8	47,2
Всего...	63 662	100	44,4	55,6

Этнический состав представлен двумя основными группами – славяне (преимущественно русские – 97,6%) и тюрки (преимущественно татары и башкиры, соответственно около 74 и 26%). Кроме этого, в когорте находятся граждане более 20 национальностей, не относящихся к славянам или тюркам, составляющие менее 1%, из них преобладают молдаване (20%) и немцы (18 %) (табл. 3).

Половозрастной состав на дату начала облучения представлен на рис. 1. Дата начала облучения для каждого человека была разной и определялась датой его прибытия на постоянное место проживания в один из 75 загрязненных населенных пунктов (см. табл. 1) в период с 1950 по 1960 г. Количество женщин в возрасте 30 лет и старше начинает существенно преобладать над количеством мужчин, что объясняется влиянием Второй мировой войны (см. рис. 1).

Систематический сбор информации о причинах смерти и местах проживания был организован на территории Челябинской и Курганской областей. Эта административная территория

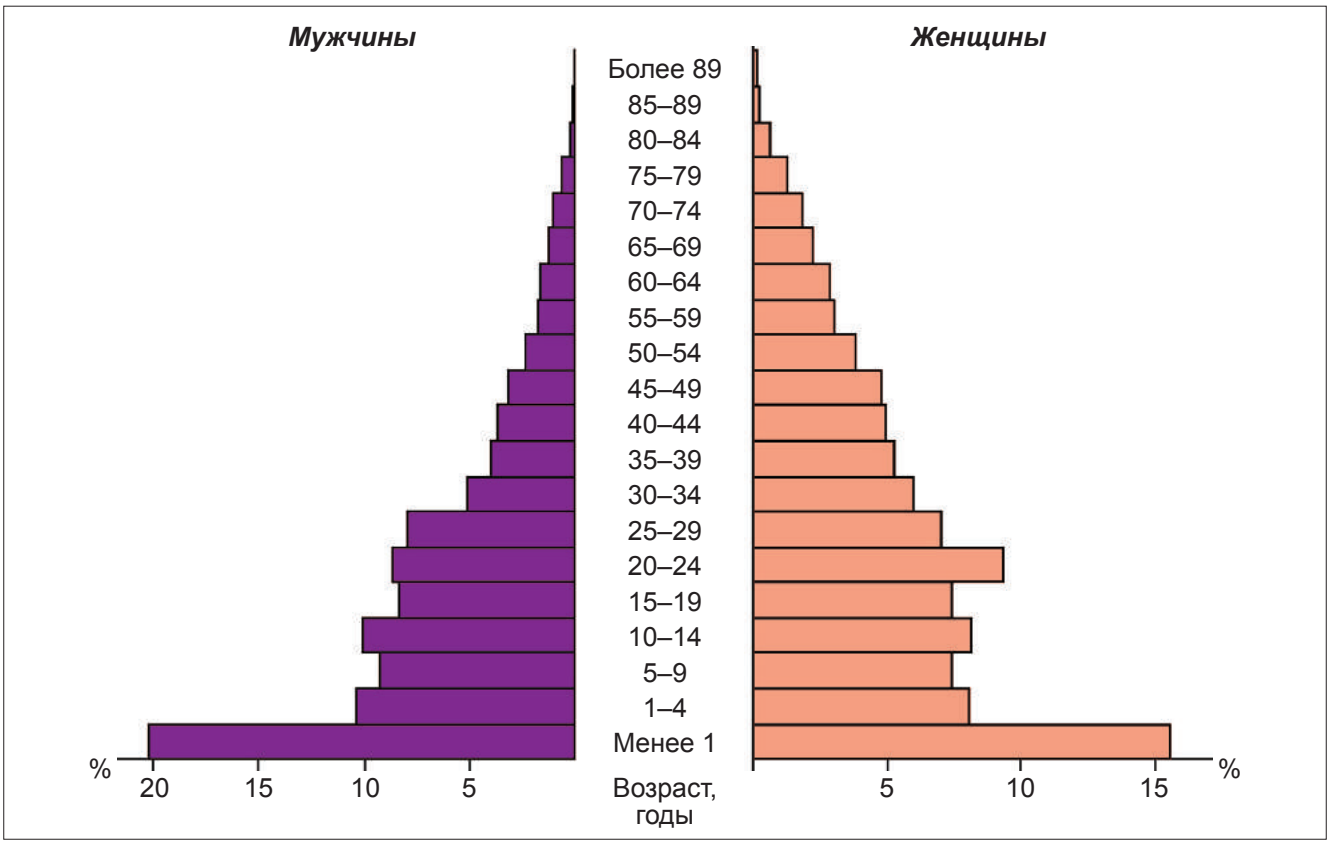


Рис. 1. Возрастно-половое распределение членов когорты на дату начала облучения.

была определена как наблюдаемая территория (НТ). Лица, выбывшие с НТ, относятся к мигрантам, и информация о причинах смерти для них могла быть получена только случайным образом.

По данным на 13.05.2019 г., 11 685 (18,4% из 63 662 человек) мигрировало с НТ, а 51 977 человек (живых или умерших) были зарегистрированы на НТ (табл. 4). К 01.01.2018 г. из 51 977 человек осталось в живых 11 771 (22,6%) человек, умерло за 1950–2017 гг. 33 772 (65%) и 6434 (12,4%) человека было потеряно (статус известен только на более раннюю дату). Всего в УКАОН по данным на май 2019 г. среди немигрантов зафиксировано 34 316 (66%) случаев смерти.

В табл. 4 представлено распределение немигрировавших членов когорты в зависимости от известного жизненного статуса по периодам, которые связаны с особенностями сбора информации.

Источник информации о причине смерти за все годы был единый – «медицинское свидетельство о смерти», но пути получения информации о причинах смерти были различные:

- 1950–1996 гг. – информация о причинах смерти получена из свидетельств о смерти (копии медицинских свидетельств о смерти), хранящихся в архивах ЗАГСов Челябинской и Курганской областей;
- 1997–2009 гг. – информация получена непосредственно из медицинских свидетельств о смерти на бумажных носителях;
- с 2010 г. и по настоящее время информацию о причинах смерти мы получаем из неперсонифицированных медицинских свидетельств о смерти в электронном виде.

По данным табл. 4 можно видеть, что доля известной причины смерти в последнее десятилетие, начиная с 2010 г., значительно увеличилась по сравнению с начальным периодом (сбор информации за 2018–2019 гг. еще не завершен). Улучшение качества и полноты связано с преимуществами электронного регистра (более точная идентификация и быстрый поиск в больших массивах информации).

Таблица 4

Распределение членов когорты в зависимости от жизненного статуса и периодов наблюдения

Последняя известная дата статуса, годы	Статус «Жив»	Статус «Умер»			Всего немигрантов
	количествово человек, абс.	количество человек, абс.	причина смерти		
			неизвестна, %	установлена, %	
1950–1996	5507	20 868	11,6	88,4	26 375
1997–2009	524	8552	6,2	93,8	9076
2010–2014	293	2790	5,3	94,7	3083
2015	23	567	1,9	98,1	590
2016	36	504	2,8	97,2	540
2017	51	491	6,1	93,9	542
1950–2017	**6434**	**33 772**	**9,4**	**90,6**	**40 206**
2018*	1777	461	28,2	71,8	2238
2019*	9450	83	100	–	9533
1950–2019	17 661	34 316	9,8	90,2	51 977
Всего..., %	34	66	–	–	100

Примечание. * – сбор информации о причинах смерти за 2018–2019 гг. только начат.

На следующем этапе работы с объединенной когортой облученных на Южном Урале необходимо будет более детально оценить полноту информации о местах проживания и достаточность этой информации для расчета доз. К настоящему времени чуть более 1% (более 700 человек), включенных в когорту, нуждаются в дополнительной проверке и уточнении дат и мест проживания, особенно при наличии противоречивой информации из разных источников.

По данным на май 2019 г., на рис. 2 представлено распределение членов когорты по дозовым группам по данным на май 2019. Большая часть членов когорты (90%) получила дозу на желудок до 100 мГр.

Для аналитических целей лица с недостаточной или противоречивой информацией о сроках или местах проживания, необходимой для расчета доз, будут исключаться из аналитической когорты УКАОН.

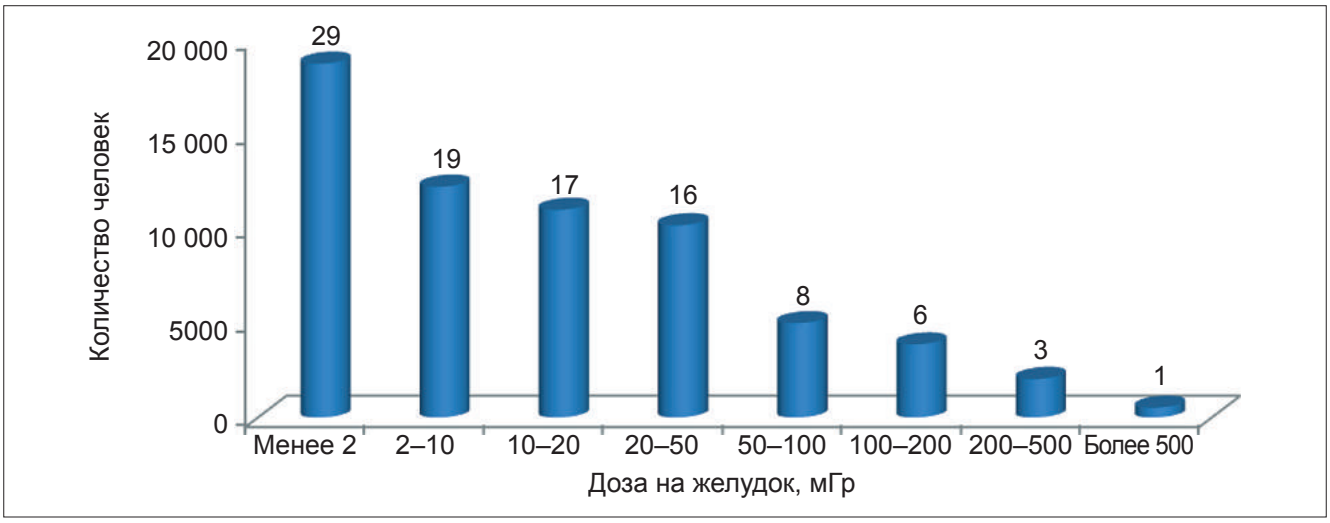


Рис. 2. Распределение членов когорты по дозовым группам, %.

Заключение

Таким образом, длительное наблюдение за лицами, облучившимися на Южном Урале в двух радиационных ситуациях, совершенствование методов наблюдения, единый подход к сбору информации, усовершенствованные за 60 лет технические возможности, способствующие созданию электронных массивов данных и их обработке, позволили объединить данные о населении, подвергшемся радиационному воздействию на Южном Урале в середине XX века и создать Уральскую когорту аварийно-облученного населения, включающую более 63 тыс. человек.

Создание когорты такой численности и состава позволит увеличить статистическую значимость исследований, посвященных ситуациям, где население получило облучение в диапазоне малых и средних доз, позволит оценить органоспецифические риски возникновения ЗНО, эффекты облучения в различных возрастных группах и в различные периоды времени. Кроме того, наличие такой когорты даст возможность оценить влияние постнатальной, внутриутробной и гонадной доз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Данная работа выполнена в рамках НИР по реализации Федеральной целевой программы «Обеспечение ядерной и радиационной безопасности на 2016–2020 гг. и на период до 2030 года» Федерального медико-биологического агентства России.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Медико-биологические и экологические последствия радиоактивного загрязнения реки Теча.* Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ. М.: 2001.
2. *Последствия радиоактивного загрязнения реки Течи.* Под ред. доктора медицинских наук, профессора А.В. Аклеева. Челябинск: Книга; 2016.
3. Аклеев А.В., Косенко М.М., Крестинина Л.Ю., Шалагинов С.А., Дегтева М.О., Старцев Н.В. *Здоровье населения, проживающего на радиоактивных территориях Уральского региона.* РАДЭКОН. М.: 2001: 195.
4. Косенко М.М., Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Старцев Н.В., Жидкова Е.М., Хоффман Д.А, Томас Т.Л., Престон Д. Методология наблюдения за когортой лиц, облучившихся на реке Теча. *Сибирский медицинский журнал*. 2003; 18(5): 40-8.
5. *Восточно-Уральский радиоактивный след (сборник статей, посвященных последствиям аварии 1957 года на ПО «Маяк»).* Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. Челябинск: 2012.
6. Булдаков Л.А. Медицинские последствия радиационной аварии на Южном Урале в 1957 г. *Медицинская радиология.* 1990; 12: 11–6.
7. *Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк».* Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселева. М.: 2001.
8. Крестинина Л.Ю., Престон Д.Л., Остроумова Е.В., Рон Е., Вьюшкова О.В., Аклеев А.В. Смертность от злокачественных новообразований в когорте лиц, облучённых на реке Теча: предварительные оценки риска. *Бюллетень сибирской медицины.* 2005; 4(2): 52-62.
9. Аклеев А.В., Крестинина Л.Ю., Престон Д., Дэвис Ф., Дегтева М.О., Анспо Л., Старцев Н.В., Нэпье Б., Рон И. Радиационный риск злокачественных новообразований у жителей прибрежных сел реки Течи. *Медицинская радиология и Радиационная безопасность.* 2008; 53(4): 13-37.
10. Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiat. Res.*.2013.179:183-9.
11. Krestinina L.Yu., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M.O., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *British Journal of Cancer*. 2013.109:2886–93. doi: 10.1038/bjc.2013.614.
12. Davis F.G., Krestinina L.Yu., Preston D., Epifanova S.B.,, Degteva M.O., . Akleyev A.V. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. *Radiat. Res*. 2015.184(1):56–65.DOI: http://dx.doi.org/10.1667/RR14023.1.
13. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Микрюкова Л.Д., Епифанова С.Б., Аклеев А.В. Сравнительный анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на Реке Теча и Восточно-Уральском радиоактивном следе. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра).* 2017; 26(1): 100-14. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
14. Крестинина Л.Ю., Силкин С.С., Епифанова С.Б. Анализ риска смерти от солидных злокачественных новообразований у населения, облучившегося на территории Восточно-Уральского радиоактивного следа за 50-летний период. *Радиационная гигиена.* 2014; 7(1): 23-9.
15. Крестинина Л.Ю., Аклеев А.В. Онкологическая смертность при хроническом воздействии малых и средних доз облучения в когорте лиц, облученных на ВУРСе. *Бюллетень сибирской медицины*. 2005; 4(2): 36-44.
16. Krestinina L.Yu., Yu.E. Kharyuzov, S.B. Epiphanova, E.I. Tolstykh, I.Deltour, J.Schu¨z and A.V. Akleyev. Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River. Residents. *Radiation Research*. 2017.188:314–24. DOI: 10.1667/RR14695.1.

17. Харюзов Ю.Е., Крестинина Л.Ю., Толстых Е.И., Аклеев А.В. Методология наблюдения и описательный анализ смертности и онкологической заболеваемости в когорте лиц, облучившихся на Реке Теча в период внутриутробного развития. *Радиация и риск.* 2015; 24(3): 92-104.

REFERENCES

1. *Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PO [Meditsinskie posledstviya radiatsionnoy avarii na Yuzhnom Urale c 1957 gody na PO Mayak]*. Ed.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Moscow: «Medbioextrem» RMHealth, 2001: 530. (In Russian).
2. *Consequences of radioactive contamination of the Techa River [Posledstviya radiaktivnogo zagryazneniya reki Techa]*. Ed. by Professor A. V. Akleyev, MD, PhD. Chelyabinsk : «Kniga». 2016: 400. (In Russian).
3. Akleyev A.V., Kosenko M.M., Krestinina L.Yu., Shalaginov S.A., Degteva M.O., Starcev N.V. *Health status of population exposed to environmental Contamination in the Southern Urals [Zdorov'e naseleniya, prozhivayushchego na radioaktivnykh territiriyakh Ural'skogo regiona]*. Moscow: Radekon Publ., 2001: 195. (In Russian).
4. Kosenko M.M. Akleev A.V., Krestinina L.Yu., Startsev N.V., Zhidkova E.M., Hoffman D.A, Tomas T.L., Preston D. Supervision methodology of the cohort of subjects who were exposed to radiation on the Techa River. *Sibirskij medicinskij zhurnal.* 2003; 18(5): 40-8. (In Russian).
5. *East-Urals radioactive trace [Vostochno-Ural'skij radioaktivnyj sled]*. Eds.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Chelyabinsk: «Fregat». 2012: 352. (In Russian).
6. Buldakov L.A Medical consequences of the radiation accident in the Southern Urals in 1957 *Medicinskaya radiologija*. 1990; 12: 11-6. (In Russian).
7. *Ecological and medical consequences of the radiation accident in 1957 at the Mayak PA.[Meditsinskie posledstviya radiatsionnoy avarii na Yuzhnom Urale v 1957 g.]* Eds.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Moscow: 2001: 294. (In Russian).
8. Krestinina L.Yu., Preston D.L., Ostroumova E.V., Ron E., V'yushkova O.V., Akleev A.V. Cancer mortality in the Techa River cohort: preliminary risk estimates. *Bjulleten' sibirskoy mediciny*. 2005; 4(2): 52-62. (In Russian).
9. Akleyev A.V., Krestinina L.Yu., Preston D., Davis F., Degteva M.O., Anspaugh L., Startsev N.V., Napier B., Ron E. Radiogenic risk of malignant neoplasms for Techa riverside residents. *Meditsinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'*. 2008; 53(4): 13-37. (In Russian).
10. Schonfeld S.J., Krestinina L.Y., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V., Preston D.L. Solid cancer mortality in the Techa River Cohort (1950-2007). *Radiat. Res.* 2013; 179: 183-9.
11. Krestinina L.Yu., Davis F.G., Schonfeld S., Preston D.L., Degteva M.O., Epifanova S.B., Akleyev A.V. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *British Journal of Cancer*. 2013; 109: 2886–93. doi: 10.1038/bjc.2013.614.
12. Davis F.G., Krestinina L.Yu., Preston D., Epifanova S.B., Degteva M.O., Akleyev A.V. Solid Cancer Incidence in the Techa River Incidence Cohort: 1956-2007. *Radiat. Res*. 2015; 184(1): 56–65. DOI: http://dx.doi.org/10.1667/RR14023.1.
13. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Mikryukova L.D., Epifanova S.B., Akleev A.V. Comparative analysis of solid cancer mortality risk for the population exposed to radiation on the Techa River and on the East-Urals radioactive trace. *Radiaciya i risk (Byulleten' Nacional'nogo radiacionno-ehpidemiologicheskogo registra*). 2017; 26(1): 100-14. DOI: 10.21870/0131-3878-2017-26-1-100-114.
14. Krestinina L.Yu., Silkin S.S., Epifanova S.B. Analysis of solid cancer mortality risk for the population exposed in the territory of East-Urals radioactive trace over a 50-year period. *Radiatsionnaya gigiena*. 2014; 7(1): 23-9. (In Russian)
15. Krestinina L.Yu., Akleev A.V. Cancer mortality in EURT cohort members exposed of chronic irradiation with low and intermediate doses. *Bulletten Sibirskoy mediciny*. 2005; 4(2): 36-44. (In Russian)
16. Krestinina L.Yu., Kharyuzov Yu.E., Epiphanova S.B., Tolstykh E.I., Deltour I., Schu¨z J. and Akleyev A.V. . Cancer Incidence after In Utero Exposure to Ionizing Radiation in Techa River. Residents. *Radiation Research*. 2017; 188: 314–24. DOI: 10.1667/RR14695.1.
17. Kharyuzov Yu.E., Krestinina L.Yu., Tolstykh E.I., Akleyev A.V. Follow-up methodology and analysisof mortality and cancer incidence in the cohort of people in utero exposed to radiation as a result of radioactive contamination of environment and the Techa River. *Radiation and Risk.* 2015; 24(3): 92-104. (in Russian)

Поступила 07 июля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Шилова И.В.[1], Горячева Л.Г.[1,2], ЕфремоваН.А.[1], Эсауленко Е.В.[2]

УСПЕХИ И ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕПАТИТА В У ДЕТЕЙ. НОВЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, г. Санкт-Петербург, Россия
[2]Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург

В настоящее время в мире насчитывается 257 млн больных хроническим гепатитом В (ХГВ). Для педиатров эта проблема остается весьма актуальной, поскольку имеет место высокая инфицированность вирусным гепатитом В (ГВ) женщин детородного возраста, а значит, и возможность передачи инфекции от матери к ребенку. Представлен анализ серологической эффективности и длительности сохранения специфического иммунитета у детей, привитых различными вакцинами против гепатита В. Выявлено, что высокие титры антител (более 100мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). С течением времени уровни антител снижались, и через 5 лет защитные титры сохранились у 84,5% обследуемых, число пациентов с титром антител менее 10 мМЕ/мл выросло с 8,5 до 15,5%. Поэтому, несмотря на вакцинацию, ежегодно продолжают регистрироваться случаи инфицирования ГВ, в том числе 3-7% детей, рожденных от матерей-носителей вируса ГВ, становятся инфицированными. Учитывая возможность и внутриутробного, и интранатального инфицирования, в настоящий момент считается целесообразным проведение профилактических мероприятий в два этапа: обследование и лечение беременных женщин, и активно-пассивная иммунизация новорожденных. Приведен алгоритм ведения беременных с ГВ в зависимости от уровня вирусной нагрузки.

Ключевые слова: *дети; вакцинация, HBV- инфекция; беременность,; телбивудин; перинатальное инфицирование; гепатит В.*

Для цитирования: Шилова И.В., Горячева Л.Г., Ефремова Н.А., Эсауленко Е.В. Успехи и проблемы профилактики гепатита В у детей. Новые пути решения. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 403-409.

Для корреспонденции: *Шилова Ирина Васильевна*, кандидат мед. наук, научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, 197022, Санкт-Петербург. E-mail: babuin2004@list.ru

Shilova I.V.[1], Goriacheva L.G.[1,2], Efremova N.A.[1], Esaulenko E.V.[2]

SUCCESSES AND PROBLEMS OF HEPATITIS B PROPHYLAXIS IN CHILDREN, NEW APPROACHES FOR SOLUTION

[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation;
[2]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

For the time present, the world there are 257 million chronic hepatitis B (CHB) patients. For pediatricians, this problem remains very relevant due to high contamination of women of childbearing age with viral hepatitis B (VHB), a possibility of transmission of infection from mother to the child is taking place. The analysis of serological efficiency and duration of maintaining specific immunity at the children imparted by various vaccines against hepatitis B is submitted. High credits of antibodies (more 100mme/ml) were revealed to be more often observed in children in the first 3 years following vaccination (68.2%). Over time, antibody levels decreased, and in 5 years old cases protective titres were preserved in 84.5% of patients. The number of patients with an antibody titer of less than 10 mIU/ml increased from 8.5 to 15.5%. Therefore, despite vaccination, cases of infection of HB, including children annually continue to be registered - 3-7% of the children born from VHB carriers mothers

become infected. Considering a possibility of both pre-natal, and intranatal infection, holding preventive actions in two stages is at the moment considered expedient, and includes inspection and treatment of pregnant women, and active and passive immunization of newborns. An algorithm for the management of pregnant HB women is given depending on the viral load.

Keywords: children; *vaccination; HBV infection; pregnancy; tebivudine; perinatal infection.*

For citation: Shilova I.V., Goriacheva L.G., Efremova N.A., Esaulenko E.V. Successes and problems of hepatitis b prophylaxis in children, new approaches for solution. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 403-409. (In Russian).

For correspondence: *Irina V. Shilova*, MD, Ph.D., researcher at the department of viral hepatitis and liver diseases Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation. E-mail: babuin2004@list.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: March 25, 2019
Accepted: September 09, 2019

Актуальность

Гепатит В (ГВ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире, несмотря на то, что сегодня он относится к управляемым инфекциям. В мае 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла первую «Глобальную стратегию сектора здравоохранения по вирусному гепатиту на 2016–2021 гг.», касающуюся ликвидации вирусного гепатита как проблемы общественного здравоохранения, сокращению новых случаев инфицирования вирусным гепатитом на 90%, сокращению случаев смерти из-за вирусного гепатита на 65% к 2030 г. В России принята программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного федерального округа (2013–2022 гг.), которая приведет к снижению заболеваемости ОГВ до 1 случая на 100 000 населения. Примерно у 15–40% хронически инфицированных пациентов в течение их жизни разовьется цирроз печени, прогрессирующий в печеночную недостаточность и/или ГЦК. Приблизительно 1 млн человек ежегодно умирает от хронической HBV-инфекции и ее осложнений: цирроза и первичного рака печени [1, 2]. Сохраняется достаточно высокая инфицированность ГВ женщин детородного возраста [3–5]. Так, в Санкт-Петербурге количество больных ХГВ в детородном возрасте (18–39 лет) с 2011 до 2016 г. выросло с 136,5 до 282,41 на 100 000 населения. Количество беременных с выявленным HbsAg несколько снизилось за те же годы с 460 до 405 на 100 000 беременных [6].

Частота перинатального инфицирования детей от матерей, больных ХГВ, по данным литературы, колеблется от 40,0 до 90,0% [1, 6–9]. Распространение ГВ во многом поддерживается высокой и стойкой циркуляцией вируса в семейных очагах [10]. Естественные пути инфицирования – перинатальный и гемоконтактный имеют особое значение в передаче инфекции у детей [11–14]. Исход заболевания находится в прямой зависимости от сроков инфицирования, так формирование хронического гепатита В (ХГВ) у детей достигает 90% при перинатальном контакте, тогда как у взрослых, напротив, в 95–99% случаев отмечается выздоровление [10, 15]. Вопрос мониторирования HBV-инфицированных женщин во время беременности является наиболее острой проблемой последнего времени [4, 6, 13, 16]. Особенность распространения HBV-инфекции у детей на современном этапе – преимущественно перинатальный путь инфицирования.

Успехи вакцинопрофилактики гепатита В у детей

В настоящее время, благодаря вакцинопрофилактике, гепатит В относится к управляемым инфекциям. В 1982 г. появилась первая вакцина против гепатита В, а в 2015 г. 84% детей, рожденных в мире, получили 3 рекомендуемые дозы вакцины [17, 18]. В результате проведения профилактических мероприятий, заболеваемость острым ГВ уже в 2007 г. снизилась на 24,6%, а среди детей почти в три раза. По данным ВОЗ,

в структуре детской заболеваемости ВГВ доля детей в возрасте до 5 лет уменьшилась с 4,7 до 1,3% [16]. Основной стратегией ВОЗ по элиминации гепатита В к 2030 г. является улучшение диагностики и терапии, а также вакцинация всех детей в первые 24 ч после рождения [18], поскольку без иммунопрофилактики в течение первых 12–24 ч жизни ребенка риск передачи вируса достигает 70–90% у детей, рожденных от HBeAg-позитивных матерей и 10–40% – рожденных от HBeAg-отрицательных матерей с ХВГВ.

В России плановая вакцинация против ГВ в рамках национального календаря прививок введена в 2000 г. Вакцины против гепатита В, разрешенные к применению в России: ДНК рекомбинантная (Микроген), Рекомбинантная дрожжевая (Комбиотех), Регевак, Энджерикс В, Н-В-Вакс II, Эувакс В, Эбербиовак НВ, Шанвак-В, Биовак-В, а также комбинированные – Бубо-М, Бубо-Кок, ИнфанриксГекса. Помимо вакцинации, с целью профилактики, применяются специфические иммуноглобулины против гепатита В. В настоящий момент в РФ зарегистрированы 2 препарата иммуноглобулинов: « Антигеп» – иммуноглобулин человека против гепатита В производства ФГУП НПО «Микроген», Россия, вводят в/м в дозе 2 мл (100 МЕ), «Неогепатект» – иммуноглобулин человека против гепатита В, производства БИОТЕСТ ФАРМА, Германия, вводят в/в в дозе 20–50 МЕ/кг в течение 5–15 мин. Всем детям, рожденным от HBsAg-позитивных матерей в течение первых 12 ч необходимо введение иммуноглобулина и первой дозы вакцины. Далее схема пассивной иммунопрофилактики HBV у новорожденных от HBsAg-позитивных матерей (в т.ч от матерей с коинфекцией ВИЧ) реализуется по схеме – 0–1–2–12 мес.

Эффективность вакцинации во всем мире определяется на основании уровня антител к HBs-антигену [10, 18]. Определение антител позволяет оценить не только эффективность различных вакцин, но и длительность сохранения поствакцинального иммунитета, в том числе в зависимости от возраста проведения прививок, необходимость ревакцинаций. В нашей стране, в соответствии с методическими указаниями Роспотребнадзора проводится серологический мониторинг в индикаторных группах детей в возрасте 3–4 года и 16–17 лет. Среди привитых против гепатита В процент лиц с концентрацией антител менее 10 МЕ/л не должен превышать 10 % [19].

Таким образом, одной из проблем вакцинопрофилактики ГВ, с которыми сталкивается практическое здравоохранение, является снижение со временем защитного титра antiHBs. В ряде исследований обсуждается вопрос о целесообразности ревакцинации лиц с отсутствием протективных титров антител к HBs [15, 20].

В период 2007–2013 гг. в Санкт- Петербурге под контролем Роспотребнадзора на базе городской лаборатории обследовано 1602 ребенка с целью анализа серологической эффективности и длительности сохранения специфического иммунитета у детей. Вакцинация против ГВ осуществлялась различными вакцинами, зарегистрированными в Российской Федерации. Вакциной Бубо-Кок было привито 30% детей, ДНК-рекомбинантной – 20,3%, Комбиотехом – 15%, Бубо-М – 11%, на каждую из остальных вакцин (Регевак, НВ-вакс, Эувакс, Энджерикс, Эбербиовак) пришлось менее 7%.

При изучении иммунного ответа пациентов в зависимости от сроков, прошедших с момента вакцинации, выявлено, что высокие титры антител (более 100мМЕ/мл) чаще наблюдались у детей в первые 3 года после вакцинации (68,2%). При этом в сравнении титров незащищенных детей, обследованных после 1 года и через 3–5 лет после иммунизации, отмечается рост эффективности (94,1 против 91,5%), что связано с замедленным, но высокоэффективным антителообразованием. С течением времени уровни антител снижались, и через 5 лет защитные титры сохранились только у 84,5% обследуемых, а вот число пациентов с отсутствием протективного иммунитета достоверно выросло с 8,5 до 15,5% (рис. 1).

Таким образом, проведенное исследование подтвердило высокую эпидемиологическую и иммунологическую эффективность использования как импортных, так и отечественных вакцин против ГВ. Однако полученные результаты свидетельствуют о том, что через 5 лет защитные титры антител сохраняются только у 84,5% обследуемых, а вот число пациентов

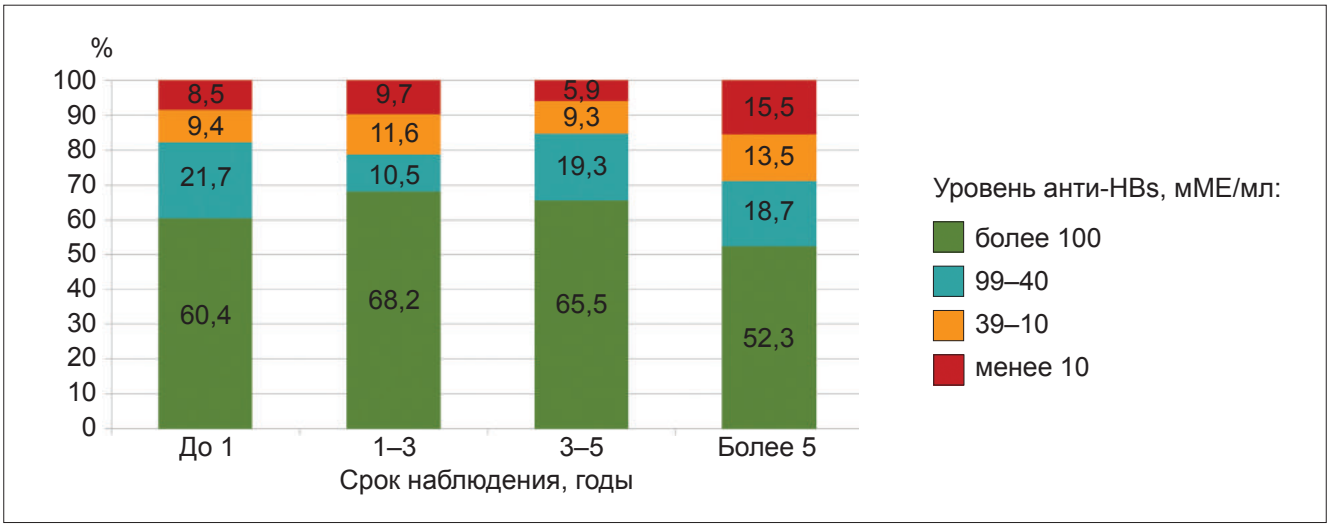


Рис. 1. Титры антител к вирусу гепатита В в различные сроки наблюдения после вакцинации.

с отсутствием протективного иммунитета достигает 15,5%. При проведении плановых обследований целесообразен контроль титров антител через 5–10 лет после завершенной вакцинации и введение бустерной дозы вакцины при уровне анти-HBs менее 10 мМЕ/мл.

Причины неэффективности вакцины против ВГВ являются сложными и еще четко не выяснены. Известно, что факторы хозяина (например, курение, ожирение, цирроз, генетические факторы, иммуносупрессия, почечная недостаточность и т.д.) приводят к снижению ответа на вакцинацию [21]. Факторы, вероятно, влияющие на этот процесс, следующие: иммунная толерантность, мутации HBV S-гена; низкая активность IL-2 и связанных с ними иммунных функций; наличие генов невосприимчивости вакцины против гепатита.

Профилактика перинатальной передачи HBV у беременных с хроническим гепатитом В

Несмотря на то, что методы иммунопрофилактики могут снизить риск инфицирования, 3–7% детей, рожденных от матерей-носителей вируса гепатита В становятся инфицированными [3, 6, 15, 16, 22, 23]. По данным ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА в России среди детей, заболевших ВГВ в 2006–2017 гг., в 87% случаев источником инфицирования являлась мать [10, 15]. Нарушение схемы вакцинации выявлено лишь у 22% детей, что, вероятно, предполагает внутриутробное инфицирование. Данный факт определяет необходимость поиска новых методов по защите новорожденного с перинатальным контактом по ГВ.

Женщины с высокой концентрацией HBV DNA (сывороточная HBV DNA > 10 · 6–7 МЕ/мл, и в основном HBeAg-позитивные) все равно могут иметь повышенный риск передачи HBV-инфекции ребенку, несмотря на соответствующую вакцинацию, поэтому они должны рассматриваться как кандидаты на лечение телбивудином или тенофовиром в течение последнего триместра беременности, в дополнение к пассивной и активной иммунизации новорожденного.

Для терапии беременных, нфицированных HBV, EASL и APASL рекомендуют препараты, относящиеся по классификации безопасности лекарственных средств FDA к категории B (не показали риска для плода) – телбивудин и тенофовир, начиная со 28–32-й недели беременности для предотвращения передачи инфекции в сочетании с неонатальной иммунопрофилактикой. Одним из факторов передачи инфекции плоду является высокий уровень вирусной нагрузки матери (более 10 · 7–8/мл копий), другие исследования говорят, что риск инфицирования высок даже при своевременной вакцинации плода при количестве вируса гепатита В в крови матери более 10 · 6 копии/мл крови, особенно это касается случаев инфицирования в преды-

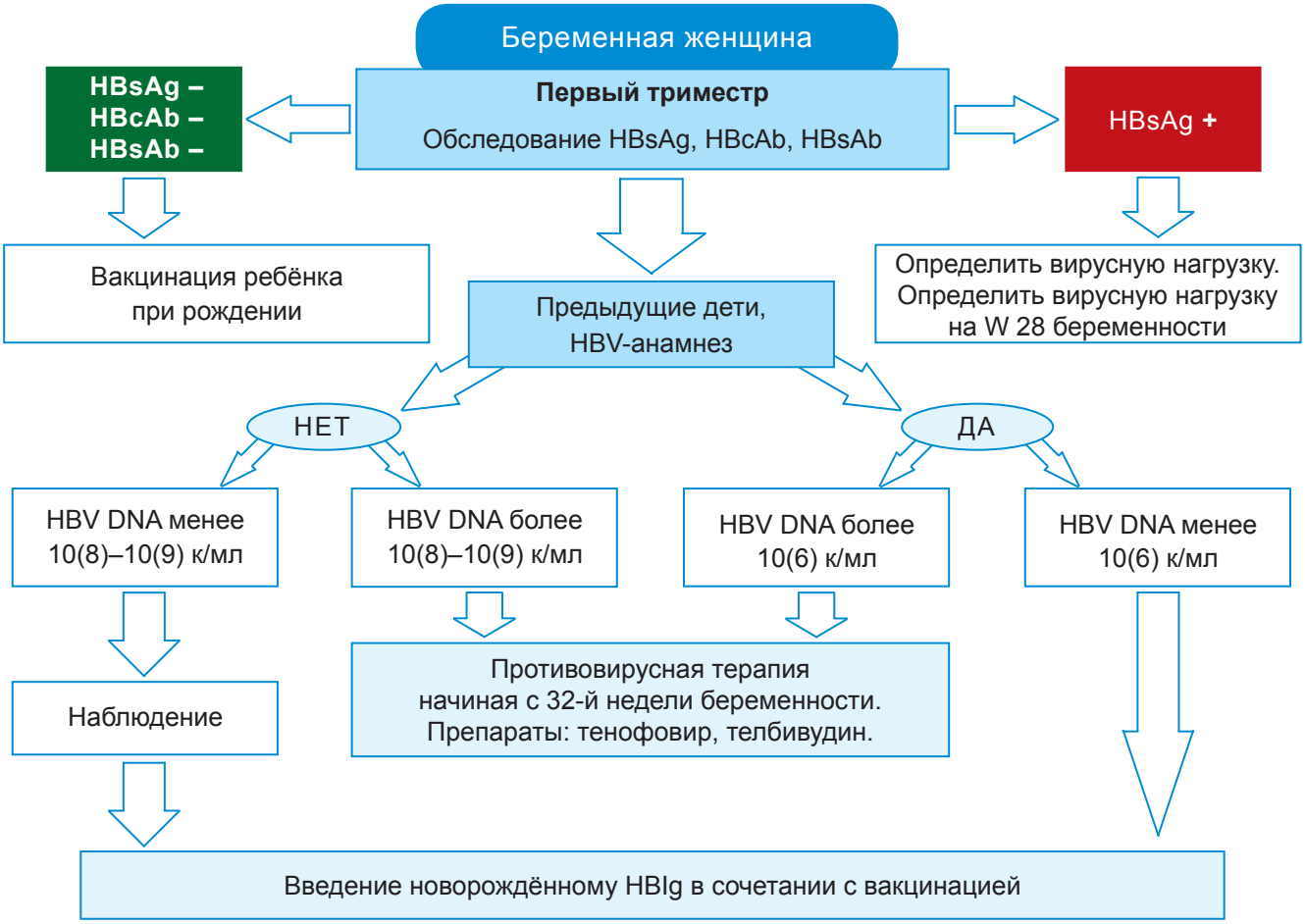


Рис. 2. Алгоритм ведения беременных женщин на фоне HBV-инфекции.

дущих родах (рис. 2). Следовательно, снижение вирусной нагрузки во время беременности, в особенности в поздние сроки и на время родов, значительно снижает риск передачи вируса плоду. Кроме того, рекомендуется, по возможности, максимально исключить инструментальные акушерские манипуляции (амниоцентез и др.) и сократить длительность безводного периода, особенно у женщин с высокой вирусной нагрузкой. Что касается способа родоразрешения, по мнению исследователей, кесарево сечение не влияет на частоту инфицирования ребенка [4]. Отказ от грудного вскармливания не рекомендован. Правильно иммунизированные новорожденные могут вскармливаться грудным молоком [4, 16, 24].

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России совместно с СПбГПМУ провело комплексное обследование 67 беременных с ХГВ, из которых 37 была проведена противовирусная терапия (телбивудин) со 2–3-го триместра беременности до родов. Остальные 30 беременных с ХГВ наблюдались без противовирусной терапии. Все беременные были обследованы в соответствии с алгоритмом, соответствующим требованиям EASL. Оценивался уровень HBV ДНК у матери в динамике и частота выявления HBsAg у ребенка в возрасте 7 мес. В результате исследования выявлено, что уровень сывороточной HBV DNA у пациенток, принимающих телбивудин, снизился значительно ($t = 19{,}09$; $p < 0{,}01$) в сравнении в контрольной группой ($t = 23{,}64$; $p < 0{,}01$). Родившимся детям проводилась иммунопрофилактика по схеме 0–1–2–12 мес. В группе пролеченных пациенток только 1 (2,7%) ребенок инфицирован, тогда как в контрольной группе передача инфекции составила 13,3%. Таким образом, противовирусная терапия беременных, начиная со 2 триместра бере-

менности, приводит к достижению вирусологического ответа, предотвращая перинатальное инфицирование.

Выводы

Несомненных успехов в профилактике гепатита В удалось добиться благодаря массовой вакцинации. Вакцинация предотвращает развитие инфекции и, таким образом, уменьшает частоту хронического гепатита, цирроза и ГЦК в вакцинированной популяции, а также снижает возможность передачи инфекции, ограничивая круг восприимчивых к ней лиц. Вместе с тем, необходим контроль поствакцинального иммунитета, особенно у групп риска. При снижении иммунитета ниже порогового значения менее 10 мМЕ/мл рекомендована ревакцинация с определением antiHBs в динамике.

Анализ данных пациентов с перинатальной HBV-инфекцией показал, что не всегда достаточно только иммунопрофилактики. Лечение телбивудином/тенофовиром беременных с высокой вирусной нагрузкой или реализованной перинатальной HBV-инфекцией в анамнезе, показало также снижение инфицирования у детей.

Вместе с тем, актуальными направлениями являются изучение факторов неэффективности вакцинации, факторов, определяющих передачу инфекции, а также совершенствование схемы противовирусной терапии беременных в зависимости от уровня вирусной нагрузки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline Hepatitis B; 2015. URL: http://www.worldgastroenterology.org/.
2. Hepatitis B Foundation. Doylestown, PA. URL: http://www.hepb.org/.
3. Чередниченко Т.В., Московская И.А. Вирусные гепатиты у детей первого года жизни. *Детские инфекции.* 2003; 3: 11–4.
4. Pawlowska M. et.al. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016; 15 (10): 1361–8.
5. Reddick K.L.B. et.al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2011; 18 (7): 394–8.
6. Белопольская М.А., Волокобинская Т.В. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2013; 5(4): 46–50.
7. Gentile I. et.al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Expert review of anti-infective therapy.* 2014; 12 (7): 775–82.
8. Patton H., Tran T.T. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014; 11 (7): 402–9.
9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016; 214 (1): 6–14.
10. Горячева Л.Г, Шилова И.В, Харит С.М. Течение хронического гепатита В у детей, рожденных от матерей с HB-вирусной инфекцией. *Детские инфекции.* 2015; 14(2): 22-4.
11. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. *Вирусные инфекции и беременность*. Москва: Дипак, 2005. 173 с.
12. Лобзин Ю.В. и др. *Вирусные гепатиты*. СПб: ФОЛИАНТ, 2011. 304 с.
13. Рахманова А.Г., Яковлев А.А., Цинзерлинг В.А. Хронические вирусные гепатиты в Санкт-Петербурге. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2013; 2: 44–50.
14. Эсауленко Е.В. и др. *Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор.* Под ред. В.И. Покровский, А.А. Тотолян, 10-е изд., СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. 152 с.
15. Шилова И.В., Горячева Л.Г. Возможности обследования детей и матерей с хроническим гепатитом В. *Журнал инфектологии.* 2017; 9(4, Прил 2): 123.
16. European Association For The Study Of The Liver EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57 (1): 167–85.
17. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».
18. Hepatitis B vaccines. WHO position paper Jule 2017 / 7 JULY 2017, 92th YEAR / No 27, 2017, 92, 369–92. ULR: http://www.who.int/wer.
19. Приказ Минздрава России № 125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».
20. Coppola N., Corvino A.R., De Pascalisi S., Signoriello G., Di Fiore E., Nienhaus A., Sagnelli1 A., Lamberti M. The long-term immunogenicity of recombinant hepatitis B virus (HBV) vaccine: contribution of universal HBV vaccination in Italy. *BMC Infectious Diseases.* 2015; 15: 149-56.
21. Karnsakul W., Schwarz K.B. Hepatitis B and C. *Pediatric Clinics of North America*. 2017; 64 (3): 641–658.
22. Ma L. et al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention

strategies. *Reviews in medical virology.* 2014; 24 (6): 396–406.
23. Expert Review Hepatitis B virus infection in children. *Anti Infect. Ther.* 2015; 13 (4): 427–50.
24. Paganelli M., Stephenne X., Sokal E.M. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *Journal of Hepatology.* 2012; 57 (4): 885–96.

REFERENCES

1. World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline Hepatitis B; 2015; URL: http://www.worldgastroenterology.org/.
2. Hepatitis B Foundation. Doylestown, PA. URL: http://www.hepb.org/.
3. Cherednichenko T.V., Moskovskaya I.A. Viral hepatitis in children of the first year of life. *Detskie Infektsii.* 2003; 3: 11–4. (in Russian).
4. Pawlowska M. et.al. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016; 15(10): 361–8.
5. Reddick K.L.B. et.al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *Journal of Viral Hepatitis.* 2011; 18 (7): 394–8.
6. Belopolskaya M.A., Volokobinskaya T.V. Chronic viral hepatitis B and C in pregnant women. *VICH-infektsia i immunosupressii.* 2013; 5 (4): 46-50. (in Russian)
7. Gentile I. et.al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus and hepatitis C virus. Expert review of anti-infective therapy. 2014; 12 (7): 775–82.
8. Patton H., Tran T.T. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2014; 11 (7): 402–9.
9. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) J. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2016; 214 (1): 6–14.
10. Goryacheva L.G., Shilova I.V., Kharit S.M. Course of chronic hepatitis B in children born to mothers with HB-viral infection. *Detskie infektsii.* 2015; 14 (2): 22-4. (in Russian)
11. Kuz'min V.N., Adamyan L.V. *Viral infections and pregnancy.* Moscow. Dipak. 2005. 173 p. (in.Russian)
12. Lobzin Y.V. et.al. *Viral hepatitises.* Spb. Foliant. 2011. 304 p. (in Russian)
13. Rahmanova A.G, Yakovlev A.A., Tsinzerling V.A. Chronic viral hepatitis in St. Petersburg. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii I immunobiologii.* 2013; 2: 44–50. (in Russian)
14. Esaulenko E.V. et.al. *Viral hepatitis in the Russian Federation: analytical review.* 10-e izd., Spb. FBUN NIIEM imeni Pastera. 2016. 152 p. (in Russian).
15. Shilova I.V., Goryacheva L.G. Possibilities of examination of children and mothers with chronic hepatitis B. *Zhurnal infektologii.* 2017; 9(4, suppl. 2): 123. (in Russian).
16. European Association For The Study Of The Liver EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012; 57 (1): 167–85.
17. Federal Law No. 157-ФЗ of September 17, 1998 "On Immunoprophylaxis of Infectious Diseases" (in Russian).
18. Hepatitis B vaccines. WHO position paper Jule 2017 / 7 JULY 2017, 92th YEAR / No 27, 2017; 92: 369–92. URL: http://www.who.int/wer.
19. Order No. 125n of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 21.03.2014 "On Approval of the National Calendar of Preventive Vaccinations and the Calendar of Preventive Vaccinations on Epidemic Indications." (in Russian)
20. Coppola N., Corvino A.R., De Pascalisi S., Signoriello G., Di Fiore E., Nienhaus A., Sagnelli1 A., Lamberti M.. The long-term mmunogenicity of recombinant hepatitis B virus (HBV) vaccine: contribution of universal HBV vaccination in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 149-56.
21. Karnsakul W., Schwarz K.B. Hepatitis B and C. *Pediatric Clinics of North America.* 2017; 64 (3): 641–58.
22. Ma L. et.al. Mother-to-child transmission of HBV: review of current clinical management and prevention strategies. *Reviews in medical virology.* 2014; 24 (6): 396–406.
23. Expert Review Hepatitis B virus infection in children. *Anti Infect. Ther.* 2015; 13 (4): 427–50.
24. Paganelli M., Stephenne X., Sokal E.M. Chronic hepatitis B in children and adolescents. *Journal of Hepatology.* 2012; 57 (4): 885–96.

Поступила 25 марта 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Бубеев Ю.А.[1], Ходырева Л.А.[2], Турзин П.С.[2], Комаревцев В.Н.[3,4], Ушаков И.Б.[5]

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ РОБОТ-АССИСТИРОВАННЫХ ПОДХОДОВ ДЛЯ МАЛОИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ОРБИТАЛЬНЫХ ПОЛЕТАХ

[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр Российской Федерации – институт медико-биологических проблем Российской академии наук», 123007, Москва;
[2]Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», 115088, Москва
[3]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123182, Москва
[4]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, Москва
[5]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна Федерального медико-биологического агентства», 123182, г. Москва

Рассмотрены особенности применения в орбитальном полете робот-ассистированных технологий и апробированные в эксперименте прототипы. Отмечается перспективность применения данной инновационной медицинской технологии в сочетании с телемедицинскими технологиями для диагностики и выполнения малоинвазивных оперативных вмешательств в космическом полете силами специально подготовленных членов экипажа.

Ключевые слова: *робототехническая система медицинского назначения, телемедицина; пилотируемый космический полёт; медицинское обеспечение космонавтов; малоинвазивные вмешательства.*

Для цитирования: Бубеев Ю.А., Ходырева Л.А., Турзин П.С., Комаревцев В.Н., Ушаков И.Б. Перспективы применения робот-ассистированных подходов для малоинвазивных вмешательств в орбитальных полетах. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 410-415.

Для корреспонденции: *Турзин Петр Степанович,* доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, ведущий научный сотрудник ГБУ «НИИ ОЗММ ДЗМ», 115088, г. Москва. E-mail: TurzinPS@zdrav.mos.ru

Bubeev Yu.A.[1], Khodyreva L.A.[2], Turzin P.S.[2], Komarevtsev V.N.[3,4], Ushakov I.B.[5]

PROSPECTS FOR APPLICATION OF ROBOT-ASSISTED APPROACHES FOR MINIMALLY INVASIVE INTERVENTIONS IN ORBITAL FLIGHTS

[1]State Scientific Center of the Russian Federation – Institute of Biomedical Problems of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 123007, Russian Federation;
[2]Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management, Moscow, 109117, Russian Federation;
[3]All-Russian Center for Disaster Medicine "Protection", Moscow, 123182, Russian Federation;
[4]Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation Federal Medical Biological Agency, Moscow, 121059, Russian Federation;
[5]A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, 123182, Russian Federation

The features of the use of robot-assisted technologies in the orbital flight and prototypes tested in the experiment are considered. The prospects of using this innovative medical technology in combination with telemedicine technologies for diagnosing and performing minimally invasive surgical interventions in space flight by specially trained crew members are noted.

Keywords: *medical robotic system; telemedicine; manned space flight; medical support for astronauts; minimally invasive interventions.*

For citation: Bubeev Yu.A., Khodyreva L.A., Turzin P.S., Komarevtsev V.N., Ushakov I.B. Prospects for application of robot-assisted approaches for minimally invasive interventions in orbital flights. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 410-415. (In Russian).

For correspondence: *Petr S. Turzin*, MD, Ph.D., DSci., Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Leading Researcher of the Scientific Research Institute of Healthcare and Medical Management, Moscow, 115088, Russian federation. E-mail: TurzinPS@zdrav.mos.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

В настоящее время в медицине активно используются высокотехнологичные операции с применением различных робототехнических систем медицинского назначения (РТС МН), позволяющих осуществлять непосредственно или дистанционно миниинвазивные малотравматичные оперативные вмешательства и манипуляции в рамках робот-ассистированной хирургии. Также существенно повысилась активность по организации оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Наиболее важные направления телемедицины – это телеконсультации в формате «врач-врач», проводимые для отбора пациентов на высокотехнологичное лечение, а также «врач-пациент» – оказание консультационной помощи высококвалифицированными специалистами, не заставляя больных совершать поездки.

Для специалистов в области космической медицины актуальна проблема организации оказания медицинской (в том числе хирургической) помощи космонавту дистанционно, с помощью телеуправляемого робота, например такого, как «Зевс» (Zeus) [1]. Однако, если связь между хирургом на Земле и роботом будет потеряна, то управление системой должны будут взять на себя другие космонавты, находящиеся рядом с пострадавшим, которым будут давать подсказки врачи с Земли – по другим каналам связи с использованием современных телемедицинских технологий [2–4].

В связи с этим, представляется актуальным рассмотрение потенциальных возможностей использования инновационных РТС МН для оказания помощи в условиях орбитального космического полета.

Особенности взаимодействия врача с РТС МН

Выбор того или иного вида операции происходит после предварительной беседы врача и пациента, в ходе которой разбираются особенности заболевания и план предстоящей операции.

При проведении сравнительной оценки робот-ассистированной (31 пациент), открытой (92 пациента) и лапароскопической (60 пациентов) резекции почки было выявлено, что на открытые и робот-ассистированные операции были направлены пациенты с заметно более «сложными» резекциями [5]. При сравнении робот-ассистированной и открытой операций оказалось, что последняя уступает по величине кровопотери, но превосходит её по продолжительности, в связи с чем робот-ассистированная операция не может быть рекомендована у пациентов с тяжелой соматической патологией.

Наряду с этим полученный опыт использования лапароскопических и роботических технологий в лечении 5 пациентов с синдромом компрессии чревного ствола показал, что применение малоинвазивного подхода способствует уменьшению операционной травмы, сокращению послеоперационного периода и низкой вероятности возникновений рецедивов [6].

Исследование, проведенное специалистами Имперского колледжа Лондона, показало, что робот-хирург позволяет действовать более точно и получать лучшие результаты [7]. В исследовании участвовали 27 пациентов, которых поделили на две группы: у 14 была проведена традиционная операция, а у 13 – операция с помощью робота «Acrobot». Хотя операции с Acrobot длились дольше, робот при работе с костями колена достигал такой точности, на которую способны лишь 40% хирургов-людей. При этом никаких побочных эффектов при использования робота обнаружено не было.

Робот-ассистированная хирургическая система «Да Винчи» («da Vinci») состоит из двух блоков, один из которых предназначен для врача хирурга, а второй – робот-манипулятор – является исполнительным устройством. Одна из «рук» робота держит видеокамеру, передающую изображение оперируемого участка, две другие в режиме реального времени воспроизводят совершаемые хирургом движения, а четвёртая «рука» выполняет функции ассистента хирурга. Масса аппарата – около 500 кг. Врач-хирург находится за пультом, который даёт возможность видеть оперируемый участок в высоком разрешении и использует специальные джойстики для управления инструментами. Инструменты, присоединенные к манипулятору робота, проводятся к зоне операции через 5–6 небольших кожных разрезов на передней брюшной стенке, длина каждого не превышает 1 см. После наполнения брюшной полости специальным газом в образовавшееся таким образом пространство проводят инструменты, присоединенные к манипуляторам робота. Движениями манипуляторов управляет врач при помощи специальных многофункциональных ручек-джойстиков. Следует понимать, что РТС МН не принимает решений и не совершает автономных действий. Все движения манипуляторов повторяют движения рук хирурга в копирующем режиме. Один из инструментов, проведенных через прокол в брюшной стенке, – эндоскопическая камера, обеспечивающая очень высокое качество визуализации операционного поля в трехмерном изображении. К очевидным преимуществам робот-ассистированной операции следует отнести улучшенные условия зрительного контроля области вмешательства и инструмента для оперирующего врача и точность воспроизводимых манипуляций, позволяющие обеспечить щадящий подход к выполнению оперативного вмешательства. Этапы операции, по существу, совпадают с таковыми при операции открытого доступа.

К достоинствам РТС МН можно отнести:

- возможность повысить эффективность проведения операций, даже при выполнении длительных операций;
- обеспечение большей точности действий;
- исключение «трясущихся рук» и передачи случайных или ошибочных движений хирурга манипулятору;
- меньшая травматизация окружающих тканей [8].

Взаимодействие врача с РТС МН правомерно рассматривать с позиций построения антропоцентрической сложной эргатической системы, в которой врач управляет совокупностью технологически и функционально взаимосвязанных аппаратов и устройств. Управление технологическим процессом обеспечивается локальными системами автоматического управления. Особенности деятельности врача в этой

ситуации, как лица, принимающего решения и как оператора, следующие [9]:

- восприятие, переработка визуальной информации и принятие решений;
- высокая точность действий, скорость принятия решений и осуществления моторных функций;
- высокая ответственность за принятые решения и действия;
- высокая готовность к экстренным действиям;
- сенсорные, эмоциональные и интеллектуальные перегрузки;
- ограниченная двигательная активность;
- значительные мышечные нагрузки.

Деятельность врача при применении РТС МН включает компоненты следующих видов операторского труда:

- оператора-технолога, непосредственно включенного в технологический процесс и работающего в основном в режиме немедленного обслуживания, то есть контролирующего и регулирующего технологический процесс с целью поддержания его в заданных пределах;
- оператора-наблюдателя, в деятельности которого важное значение имеют информационные и концептуальные модели, а также процессы принятия решений;
- оператора-манипулятора, в деятельности которого большое значение имеет сенсомоторная координация и моторные (двигательные) навыки, хотя используется и аппарат понятийного и образного мышления.

Проблема применения бортовых медицинских роботов и тренажеров-симуляторов

Первыми прооперировали человека в моделируемой невесомости 27 сентября 2006 г. французские хирурги [10]. Бригада из пяти врачей на самолёте A300 Zero-G успешно удалила жировую опухоль из предплечья пациента. Оперировать пришлось в 32 захода — именно столько понадобилось 22-секундных периодов невесомости.

Робот-хирург M7 впервые был испытан NASA в невесомости в 2007 г. на борту самолёта C-9 [11].

В подводной лаборатории Aquarius и в рамках ряда других экспериментов NASA апробировались системы M7, Zeus, Raven в процессе проведения хирургических операций, в том числе и дистанционно. В настоящее время за рубежом разработаны многочисленные портативные варианты телеуправляемых роботов различного предназначения [1, 11].

Отечественными авторами рассмотрены возможности применения космической робототехники в пилотируемых полетах в составе средств медицинского обеспечения экипажей, в частности с использованием бортовых медицинских роботов, построенных на основе технологий роботизированных биотехнических систем [12].

Обсуждаются возможности применения на российском сегменте Международной космической станции высокотехнологичных бортовых тренажеров, предназначенных для выработки и сохранения у членов экипажа практических навыков оказания неотложной медицинской помощи в условиях космического полета [13]. Предлагается формировать и сохранять знания, умения и навыки оказания неотложной медицинской помощи с использованием передовых образовательных технологий у членов экипажа МКС, что будет, безусловно, способствовать поддержанию постоянной готовности космонавтов к оказанию медицинской помощи при возникновении заболеваний и травм. Также признано актуальным проведение в полете обучения и тренировок космонавтов с применением медицинских роботов-симуляторов. По результатам анализа современных тенденций совершенствования технологий профессиональной подготовки медицинского персонала и тестирования достижения требуемых уровней компетентности выполнен выбор бортовых средств имитационного моделирования медицинских бортовых тренажеров на базе роботов-симуляторов.

В то же время очевидно, что вопрос применения медицинских роботов в космическом полете для бортовых тренировок космонавтов требует дополнительного изучения с учетом возможных медицинских рисков.

Рекомендации по подготовке к использованию бортовых РТС МН

Предполагается, что взаимодействие с бортовой РТС МН будет возможно осуществлять как космонавту-врачу, так и в особых случаях космонавту без базового медицинского образования, но при наличии у него специальной наземной подготовки к эксплуатации РТС МН, а также действующему с использованием телемедицинских консультаций с Земли.

Один из проблемных вопросов – каким образом придется осуществлять наземную подготовку экипажа орбитальной станции по данному направлению оказания медицинской помощи.

С этой целью полезно иметь в виду существующий опыт применения симуляционных образовательных технологий [14, 15], а также подготовки специалистов по основам технологий телемедицины и электронного здравоохранения [16].

Надежность осуществления взаимодействия с РТС МН на борту пилотируемого космического аппарата во многом будет определяться личностными свойствами космонавта-врача или космонавта (его высокой мотивацией, способностью концентрировать внимание, специальной подготовленностью, высокой работоспособностью, высокой стрессоустойчивостью и т. д.), специально подготовленного для этой роли в объеме малоинвазивных вмешательств, участвующего в операции по указаниям, получаемым с Земли, с использованием телемедицинских консультаций.

Заключение

Результаты экспериментальной апробации РТС МН для малоинвазивной робот-ассистированной хирургии как в условиях моделируемой изоляции в гермообъекте, так и в условиях моделируемой невесомости показали потенциальную применимость и полезность этой инновационной медицинской технологии для космической медицины.

Однако, наряду с необходимостью изучения особенностей применения бортовых РТС МН, также следует исследовать и возможности применения в целях диагностики и телеконсультаций на борту пилотируемого космического аппарата современных телемедицинских технологий. Для этого космонавту, участвующему в операции на борту пилотируемого космического аппарата по указаниям, получаемым с Земли, с использованием телемедицинских технологий, необходима целевая наземная предполетная подготовка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астронавты NASA проверят робота-хирурга на дне океана. Membrana, 12.10.2004. URL: http://www.membrana.ru/particle/7675.
2. Григорьев А.И., Орлов О.И., Логинов В.А., Дроздов Д.В., Исаев А.В., Ревякин Ю.Г., Суханов А.А. *Клиническая телемедицина*. М.: Слово; 2001.
3. Орлов О.И. *Телемедицина в системе организации здравоохранения. (Практическая телемедицина. Вып. 3)*. М.: Слово; 2002.
4. Камаев И.А., Орлов О.И., Леванов В.М., Переведенцев О.В., Сергеев Д.В. Возможности и перспективы применения мобильных телемедицинских комплексов в профилактических программах. *Медицинский альманах*. 2013; 2:16–8.
5. Богданов А.Б., Велиев Е.И., Соколов Е.А., Метелёв А.Ю., Ивкин Е.В., Томилов А.А., Марченко В.В. Сравнительная оценка робот-ассистированной, открытой и лапароскопической резекции почки. *Московская медицина*. 2018. Спецвыпуск № 1: 51-2.
6. Шабунин А.В., Бедин В.В., Тавобилов М.М., Карпов А.А. Современные роботические и лапароскопические хирургические технологии при лечении синдрома компрессии чревного ствола. *Московская медицина*. 2018. Спецвыпуск № 1: 123-4.
7. Робот-хирург оперирует колено лучше человека. Membrana, 9 февраля 2006. URL: http://www.membrana.ru/particle/9685.
8. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Кологтарев К.Б., Говоров А.В., Васильев А.О., Курджиев М.А., Дьяков В.В., Бормотин А.В. *Радикальная простатэктомия открытая и робот-ассистированная: Методические рекомендации*. М.: ДЗМ; 2018.
9. Городецкий И.Г., Турзин П.С., Найченко М.В. *Эргономические основы создания человеко-машинных систем*. М.: ИЦ МАТИ; 2001.
10. Человек впервые прооперирован в невесомости. Membrana, 28.09.2006. URL: http://www.membrana.ru/particle/10650.
11. Робот-хирург впервые испытан в невесомости. Membrana, 26.09.2007. - URL: http://www.membrana.ru/particle/11970.
12. Ушаков И.Б., Карпов А.А., Крючков Б.И., Поляков А.В., Усов В.М. Перспективные решения в области медицинской робототехники для поддержки жизне-

деятельности экипажа и снижения медицинских рисков в космическом полете. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2015; 49(6): 76–83.
13. Ушаков И.Б., Поляков А.В., Усов В.М., Бояринцев В.В. Перспективы использования на пилотируемых космических аппаратах симуляционных технологий для практического освоения и поддержания в полете навыков выполнения космонавтами мероприятий неотложной медицинской помощи. *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2015; 2: 50-4.
14. Казаков В.Ф., Турзин П.С., Репин И.Г. Особенности использования современных обучающих технологий в процессе подготовки медицинских кадров высшей квалификации в условиях мультидисциплинарного медицинского аттестационно-симуляционного центра. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2014; 2:106-11.
15. Миронов С.П., Арутюнов А.Т., Егорова И.А., Мкртумян А.М., Турзин П.С., Евтухов А.Н., Покутний Н.Ф., Якушенкова А.П. Телемедицинские аспекты послевузовского обучения врачей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2011; 1: 122-7.
16. Леванов В.М., Камаев И.А., Орлов О.И., Гурвич Н.И. Дифференцированная система подготовки специалистов по основам технологий телемедицины и электронного здравоохранения. *Медицинский альманах*. 2012; 5: 21–6.

REFERENCES

1. NASA astronauts will check the robot surgeon at the bottom of the ocean. Membrana, 12.10.2004. URL: http://www.membrana.ru/particle/7675.
2. Grigoriev A.I., Orlov O.I., Loginov V.A., Drozdov D.V., Isaev A.V., Revyakin Yu.G., Sukhanov A.A. *Klinicheskaya telemeditsina.* Moscow: Slovo; 2001.
3. Orlov O.I. *Telemedicine in the healthcare system [Telemedisina v sisteme organizatsii zdravookhraneniya. (Prakticheskaya telemedicina. Vyp. 3)]*. Moscow: Slovo; 2002.
4. Kamaev I.A., Orlov O.I., Levanov V.M., Perevedentsev O.V., Sergeev D.V. Opportunities and prospects for the use of mobile telemedicine complexes in prevention programs. *Medicinskiy al'manah*. 2013; 2:16–8.
5. Bogdanov A.B., Veliev E.I., Sokolov E.A., Metelev A.Yu., Ivkin E.V., Tomilov A.A., Marchenko V.V. Comparative evaluation of robot-assisted, open and laparoscopic kidney resection [Sravnitel'naya otsenka robot-assistirovannoy otkrytoy ilaparoskopicheskoy rezektsii pochki]. *Moskovskaya medicina*; 2018. Specvypusk № 1: 51-2.
6. Shabunin A.V., Bedin V.V., Tavobilov M.M., Karpov A.A. Modern robotic and laparoscopic surgical technologies in the treatment of celiac trunk compression syndrome [Sovremennye roboticheskie I laparoskopicheskie khirurgicheskie tekhnologii pri lechenii sindroma kompressii chrevnogo stvola]. *Moskovskaya medicina*; 2018. Specvypusk № 1: 123-4.
7. Robot surgeon operates on the knee better than humans. Membrana, 9 February 2006. URL: http://www.membrana.ru/particle/9685.
8. Pushkar D.Yu., Rasner P.I., Kologtarev K.B., Govorov A.V., Vasiliev A.O., Kurdzhiev M.A., Dyakov V.V., Bormotin A.V. *Open and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Guidelines [Radikal'naya prosysyektomiya otkrytaya I robot-assistirovannaya: Metodicheskie rekomendatsii]*. Moscow: DZM; 2018.
9. Gorodetsky I.G., Turzin P.S., Naychenko M.V. *Ergonomic fundamentals of creating human-machine systems [Ergonomicheskie osnovy sozdaniya chelovekomashinnykh system]*. Moscow: IC MATI; 2001.
10. Man was first operated in zero gravity. Membrana, 28.09.2006. URL: http://www.membrana.ru/particle/10650.
11. Robot surgeon first tested in zero gravity. Membrana, 26.09.2007. URL: http://www.membrana.ru/particle/11970.
12. Ushakov I.B., Karpov A.A., Kryuchkov B.I., Polyakov A.V., Usov V.M. Promising solutions in the field of medical robotics to support the life of the crew and reduce medical risks in space flight. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina.* 2015; 49(6): 76–83.
13. Ushakov I.B., Polyakov A.V., Usov V.M., Boyarintsev V.V. Prospects for the use of simulation technologies on manned spacecraft for the practical development and maintenance of in flight skills of astronauts to carry out emergency medical care. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya medicina.* 2015; 2: 50-4.
14. Kazakov V.F., Turzin P.S., Repin I.G. Features of the use of modern educational technologies in the training of highly qualified medical personnel in a multidisciplinary medical certification and simulation center. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2014; 2:106-11.
15. Mironov S.P., Arutyunov A.T., Egorova I.A., Mkrtumyan A.M., Turzin P.S., Evtukhov A.N., Pokutny N.F., Yakushenkova A.P. Telemedical aspects of postgraduate training of doctors. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik.* 2011; 1: 122-7.
16. Levanov V.M., Kamaev I.A., Orlov O.I., Gurvich N.I. Differentiated system for training specialists in the basics of telemedicine technology and e-health. *Medicinskiy al'manah.* 2012; 5: 21–6.

Поступила 20 июля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Ефимова Е.Л., Янно Л.В., Прохоренко О.А., Кабакова Н.А.

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПЕРСОНАЛА ОБЪЕКТОВ УНИЧТОЖЕНИЯ ХИМИЧЕСКОГО ОРУЖИЯ В ПЕРИОД ВЫВЕДЕНИЯ ИЗ ЭКСПЛУАТАЦИИ

Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский

В работе изложены результаты проведенного в 2016–2018 гг. комплексного иммунологического обследования персонала объектов по уничтожению химического оружия (ОУХО) «Марадыковский», «Леонидовка», «Почеп» и «Щучье». Исследование включало показатели врожденной неспецифической защиты, клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа, аллергологического статуса и онкомаркеров, а также иммунорегуляторного индекса и индекса аллергизации. Оценка результатов комплексного иммунологического исследования персонала объектов УХО «Марадыковский», «Почеп», «Леонидовка» и «Щучье» показала наличие иммунологических отклонений у большинства работников объектов, имеющих однонаправленный характер и не зависящих от контакта с фосфороорганическими веществами (ФОВ). Превалировали изменения преимущественно одного звена, чаще Т-клеточного, отмеченные более чем у половины всех обследованных лиц и характеризовавшиеся как признаками иммуносупрессии, так и признаками активации. Изменения фагоцитарной активности заняли второе место и преобладали у работников, имевших контакт с ФОВ, преимущественно за счет повышения показателей, что характеризует активацию механизмов неспецифической резистентности. Отклонения показателей в двух звеньях преимущественно были представлены сочетанием нарушений Т-клеточного звена и фагоцитарной активности. Изменения гуморального звена у персонала объектов встречались за счет единичных случаев отклонений содержания иммуноглобулинов, из которых лидировала гипериммуноглобулинемия класса А. Более половины всех выявленных отклонений носили пограничный характер, а остальные – умеренный. Привлекают внимание преобладание сниженных значений иммунорегуляторного индекса (ИРИ), и превалирующее повышение индекса аллергизации (ИА), особенно часто отмеченных среди работников ОУХО «Марадыковский» (снижение ИРИ у 75,0 % и повышение ИА у 54,2 %). Таким образом, исследования иммунологической реактивности персонала объектов, характеризовавшиеся признаками напряжения компенсаторных механизмов иммунологической регуляции и повышения риска развития сенсибилизации, показали необходимость динамического наблюдения с проведением иммунологического мониторинга у работавших лиц.

Ключевые слова: *иммунная система; персонал; иммунологическое обследование, клеточный, гуморальный иммунный ответ; химическое оружие; фосфороорганические вещества.*

Для цитирования: Ефимова Е.Л., Янно Л.В., Прохоренко О.А., Кабакова Н.А. Оценка результатов исследования иммунологической реактивности персонала объектов уничтожения химического оружия в период выведения из эксплуатации. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019 21(3): 416-428.

Для корреспонденции: *Ефимова Елена Леонидовн*а, науч. сотрудник лаборатории Клиники профессиональных заболеваний и отдаленных последствий действия химических веществ № 51 ФГУП «НИИ ГПЭЧ ФМБА», 188663, Ленинградская область, Всеволожский район, г.п. Кузьмоловский. E-mail: shel507@yandex.ru

---

Efimova E.L., Yanno L.V., Prokhorenko O.A., Kabakova N.A.

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF EXAMINATION OF THE IMMUNE REACTIVITY OF THE PERSONNEL OF CHEMICAL WEAPONS DESTRUCTION FACILITIES AT THE DECOMMISSIONING STAGE

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology, and Human Ecology Federal State Unitary Enterprise, Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, 188663, Russian Federation

The results of a comprehensive immunologic examination of the staff personnel of the Maradykovsky, Leonidovka, Pochep and Shchuch'e chemical weapons destruction facilities (CWDFs) in 2016–2018 are presented. Indices of congenital nonspecific protection, cellular and humoral links of the immune

response, the allergic status, and oncomarkers, as well as immunoregulatory and allergic sensitization indices were analyzed. Unidirectional immune deviations were revealed in most workers, irrespective of the degree of occupational contact with organophosphorus compounds (OPS). Changes, predominantly in one, T-cellular, link were observed in half of the examined persons and were characterized both by signs of both immune suppression and activation. The second most common deviations were observed in the phagocytic activity. Such deviations revealed themselves in increased indices relating to nonspecific resistance activation and prevailed in workers who had contact with OPS. The deviations in two links were mainly presented by a combination of deviations in the T–cellular link and phagocytic activity. Changes in the humoral link were quite rare and related to immunoglobulin concentrations, among which hyper-IgA was prevalent. More than half of the revealed deviations had a boundary character, and the others were moderate. The prevalence of reduced immunoregulatory index (to 75,0%) and increased allergic sensitization index (up to 54,2%) were most frequently detected in workers of the Maradykovsky CWDF. Analysis of the immune reactivity of the staff personnel of the CWDFs revealed signs of exertion in the compensatory mechanisms of immune regulation and an increase in the risk for the development of allergic sensitization, not directly related to the degree of occupational contact with OPhC, gave evidence for the necessity of monitoring the immune status of workers.

Keywords: *immune system; personnel; immunological research, cellular, humoral immune response; chemical weapons.*

For citation: Efimova E. L., Yanno L.V., Prokhorenko O.A., Kabakova N.A. Assessment of the results of examination of the immune reactivity of the personnel of chemical weapons destruction facilities at the decommissioning stage. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 416-428. (In Russian).

For correspondence: *Elena L. Efimova*, MD, Researcher at the Laboratory "Clinic for Occupational Diseases and the Long-Term Effects of Chemicals" No. 51,Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, 188663, Russian Federation. E-mail: shel507@yandex.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Накопленный за последние годы достаточный объем литературных данных, посвященных исследованию длительного воздействия на организм низких доз химических ксенобиотиков, позволил установить высокую чувствительность иммунной системы к неблагоприятным воздействиям веществ различной природы. ФОВ, являясь стойкими соединениями, способными длительное время сохраняться в почвах, растениях и животных тканях, представляются одними из наиболее опасных ксенобиотиков. Ведущим звеном в поражении ФОВ и механизме их действия на биологические структуры является нарушение каталитической функции ферментов холинэстераз, в результате чего происходит накопление ацетилхолина в тканях центральной нервной системы и других органов. У лиц, имеющих контакт с низкими и подпороговыми дозами токсических веществ, торможение активности эстераз иммунокомпетентных клеток, вызываемое ФОВ, приводит к иммунологическим нарушениям: В-лимфопении, снижению абсолютного и относительного числа Т-лимфоцитов $CD3^+$ и $CD4^+$ на фоне относительного лимфоцитоза, нейтропении, ретикулоцитоза. Вместе с тем, показатели гуморального звена практически не меняются. Среди персонала, обслуживающего объекты УХО, повышен процент лиц с высокой фагоцитарной активностью нейтрофилов [1]. Нарушения клеточного иммунитета являются наиболее характерными для персонала объекта хранения химического оружия, оснащенного ФОВ. Ранее проведенные исследования показали способность ФОВ ингибировать в большей степени ацетилхолинэстеразу на клеточной мембране лимфоцитов Th1-типа [2]. Работа в условиях профессионального контакта с ХО, продолжительностью более 5 лет, способствует развитию в иммунной системе персонала комплекса структурно-функциональных нарушений, кото-

рые можно квалифицировать как вторичное иммунодефицитное состояние Т-клеточного типа с нарушением функциональной активности иммунокомпетентных клеток (ИКК) [3].

Важно отметить, что основной характеристикой состояния иммунной системы лиц, работающих на объекте по уничтожению химического оружия, являются не только изменения отдельных показателей, но наличие дисбаланса в работе ее звеньев вследствие наибольшей чувствительности системы регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов. Активация и функциональная несостоятельность Т-клеточного звена в дальнейшем может привести к развитию аутоиммунных и аллергических процессов [4].

Иммунная система является одной из наиболее чувствительных биомишеней в организме, и поэтому результаты иммунологических исследований могут выступать в качестве наиболее ранних и дополнительных экспертных критериев при установлении причинной связи заболеваний с вредными условиями труда на объектах УХО, позволяя своевременно отслеживать состояние здоровья персонала с целью профилактики риска развития иммунопатологии и аллергологических заболеваний.

Цель работы – оценка особенностей иммунологической реактивности персонала объектов УХО «Марадыковский», «Леонидовка», «Почеп» и «Щучье» в период выведения объектов из эксплуатации для выявления клинических и лабораторных признаков патологических изменений.

Материал и методы

Комплексное иммунологическое обследование работников объектов УХО «Марадыковский» (199), «Леонидовка» (178), «Почеп» (140) и «Щучье» (149 человек) проводилось в течение трех лет с 2016 по 2018 г. и включало определение субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD56^+$, $CD20^+$) в периферической крови с применением иммуноцитохимического (стрептавидин-биотинового) метода и системы визуализации (NovocastraNCL, Великобритания) [5], с расчетом иммунорегуляторного индекса (ИРИ); содержания иммуноглобулинов классов A, M, G в сыворотке крови турбодиметрическим методом на биохимическом анализаторе Furuno CA 400 с использованием коммерческих реагентов (AuditDiagnostics (Ирландия), Randox (Великобритания); общего иммуноглобулина E в сыворотке крови методом иммунохимии на анализаторе Multiskan Ascent (Финляндия) с использованием наборов реактивов производства ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск; исследование показателей фагоцитоза (по числу фагоцитирующих клеток, фагоцитарый индекс, %, и способности к поглощению опсонизированных частиц зимозана в среднем на фагоцит, фагоцитарное число, усл. ед.) [6]; определение уровня аутоантител к антигенам клеток нервной системы (S100, GFAP, ОБМ, 5HT-Rc, Ach-Rc, DOPA-Rc, GABA-Rc, Glu-Rc, NF-200, V-Ca-channel, beta-эндорфину и опиоидным μ-рецепторам) методом Эли-Нейро-12-Тест с использованием тест-системы ООО МИЦ «Иммункулус», г. Москва [7]; определение онкомаркеров (РЭА, CA-19-9, CA-15-3, CA-125, АФП, ПСА общ.) в сыворотке крови иммунохимическим методом на анализаторе MultiskanAscent (Финляндия), с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия. По результатам лейкоцитограммы был рассчитан индекс аллергизации (ИА) [8,9].

Основной контингент обследованных имел стаж работы на ОУХО 5-11 лет, в зависимости от контакта с ФОВ, работники на каждом объекте были разделены на две группы: 1-я группа – основная (лица, имевшие постоянный контакт с ФОВ, 112 человек в 2016 г., 143 – в 2017 г. и 114 – в 2018 г.), 2-я группа – сравнения (без контакта с ФОВ, 76 человек в 2016 г., 117 – в 2017 г. и 104 – в 2018 г.).

Статистическая обработка проводилась при помощи программы «БиоСтат 2007» для анализа качественных признаков методом исследования критического значения χ- квадрат в сопряженных таблицах. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-иммунологическая оценка состояния персонала объектов УХО. Результаты аллергологического и иммунологического опроса персонала объектов за 2016–2018 гг. показали различную частоту клинических проявлений сенсибилизации и иммунологический недостаточности у обследованных лиц. Среди ра-

ботников ОУХО «Марадыковский» отмечен рост клинических проявлений инфекционно-воспалительной патологии в 2017 и 2018 гг. и сокращение числа лиц этой категории среди персонала ОУХО «Леонидовка» и «Щучье» в 2018 г. (рис. 1).

Необходимо отметить, что при проведении аллергологического и иммунологического опроса в 2018 г. наличие клинических признаков сенсибилизации и иммунологической недостаточности указали 42,3% работников основной группы ОУХО «Почеп» и 52,2% основной группы объекта «Марадыковский». В то же время, на объектах «Леонидовка» и «Щучье» частота аллергических проявлений в группе сравнения со статистически значимым различием ($p < 0,05$) превышала частоту аллергических проявлений у работников основной группы.

При последнем исследовании (2018 г.) среди персонала ОУХО «Марадыковский» число лиц с лабораторными отклонениями и сочетанием клинических и лабораторных изменений было практически одинаковым в обеих группах, в то время как на остальных трех объектах преобладали лица, имеющие только лабораторные нарушения.

Характеристика периферического состава крови персонала объектов УХО. По результатам исследования клинического анализа крови у персонала объектов УХО изменения периферического состава имели от 46 до 62% работников. Из отклонений лидировал лимфоцитоз, выявленный практически в равной степени среди всех обследованных в течение всего периода наблюдений (от 18,9 до 39,0%), и не зависящий от контакта с ФОВ. Из прочих изменений следует отметить нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению, ретикулоцитоз и эозинофилию.

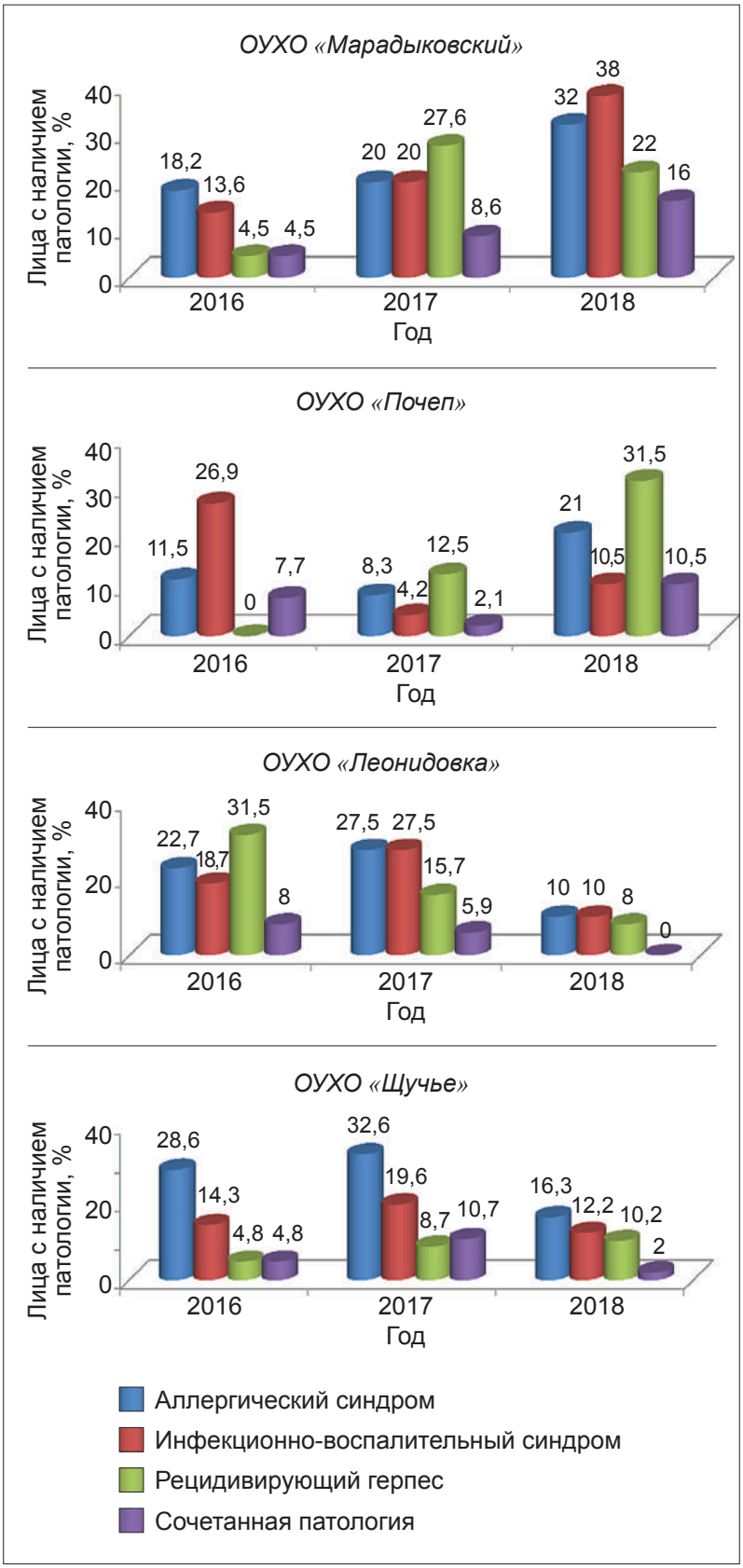


Рис. 1. Частота иммунологической и аллергологической патологии по результатам опроса персонала ОУХО «Марадыковский», «Леонидовка» и «Щучье» в 2016–2018 гг., %.

Таблица 1

Сравнительная оценка частоты отклонений индекса аллергизации в зависимости от ОУХО и наличия контакта с ФОВ, %

Показатель	Год	«Марадыковский»			«Почеп»			«Леонидовка»			«Щучье»		
		основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего
		количество лиц с отклонениями, %											
Повышенный индекс аллергизации	2016	27,3	–	27,3	35,7	0	27,3	65,0	45,8	51,9	40,5	–	40,5
	2017	50,9	51,8	51,4	38,5	52,0	45,1	47,4	46,2	47,1	34,6	36,4	35,4
	2018	54,2	54,3	54,2	42,3	59,3	50,9	33,3	35,7	34,0	35,5	24,1	30,0

По результатам лейкоцитограммы для всех обследованных был рассчитан индекс аллергизации (ИА). Наиболее часто повышение ИА отмечалось среди работников объекта «Леонидовка» в 2016 г., с акцентом в группе с постоянным контактом с ФОВ (65,0%), а к 2018 г. повышенные значения ИА чаще имели работники ОУХО «Марадыковский» (54,2%). Следует отметить, что, если в 2016 г. клинические признаки аллергических проявлений указали лишь четверть из всех работников с повышением ИА на объектах «Марадыковский» и «Почеп», то по результатам 2017 г. выявлено практически двукратное увеличение числа лиц с повышением ИА (табл. 1).

Таким образом, периферический состав крови персонала объектов УХО в период 2016–2018 гг. характеризовался стабильным лимфоцитозом в сочетании с нейтропенией, и нередко сопровождался повышением ИА, что отражает напряженный иммунный ответ у лиц, работающих в условиях производственного контакта с ФОВ. Проведенное исследование наглядно продемонстрировало, что ИА может быть показателем не только существующих аллергических реакций и заболеваний, но и проявлением доклинической латентной сенсибилизации.

Общая характеристика иммунологической реактивности персонала ОУХО по результатам комплексного иммунологического исследования в 2016–2018 гг. Анализ результатов комплексного иммунологического обследования показал высокий процент лиц с изменениями иммунного статуса, практически одинаковый у большинства персонала всех объектов за все годы наблюдения – от 76,2% работников УХО «Щучье» в 2016 г. до 90,6% лиц «Почеп» в 2018 г.. Необходимо отметить, что в большинстве случаев отклонения носили пограничный характер, а в остальных – умеренный.

В период наблюдения за 2016–2018 гг. иммунологические изменения у персонала объектов в целом имели однонаправленный характер (рис. 2).

Более чем у половины работников наблюдались изменения только одного звена, чаще Т-клеточного, отклонения со стороны которого имели до ¾ всех обследованных лиц. Так, реже всего изменения Т-клеточного звена отмечались у работников ОУХО «Щучье» (38,1%), наиболее часто – среди персонала объекта «Почеп» в том же 2016 г. (75,0%).

Обращает на себя внимание схожий характер изменений Т-клеточного звена у персонала объектов УХО, среди которых превалировало снижение абсолютного числа $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, в последнем исследовании 2018 г. наиболее выраженные у персонала объектов «Марадыковский» и «Леонидовка». У работников основной группы объекта «Леонидовка» активация отмечена наиболее часто, за счет повышения относительного содержания $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов. В 2017 г. у работников ОУХО «Марадыковский» отмечена активация В-лимфоцитов $CD20^+$, с акцентом в группе с постоянным контактом с ФОВ (20,8%).

На объекте «Почеп» число работников с признаками угнетения Т-клеточного звена, представленных преимущественно снижением абсолютного содержания субпопуляций Т-лимфоцитов, наиболее выраженных в 2016 г., в последнем исследовании 2018 г. значительно сократилось, но существенно выросло число лиц с признаками активации иммунного ответа за счет роста случаев повышения относительной экспрессии $CD4^+$

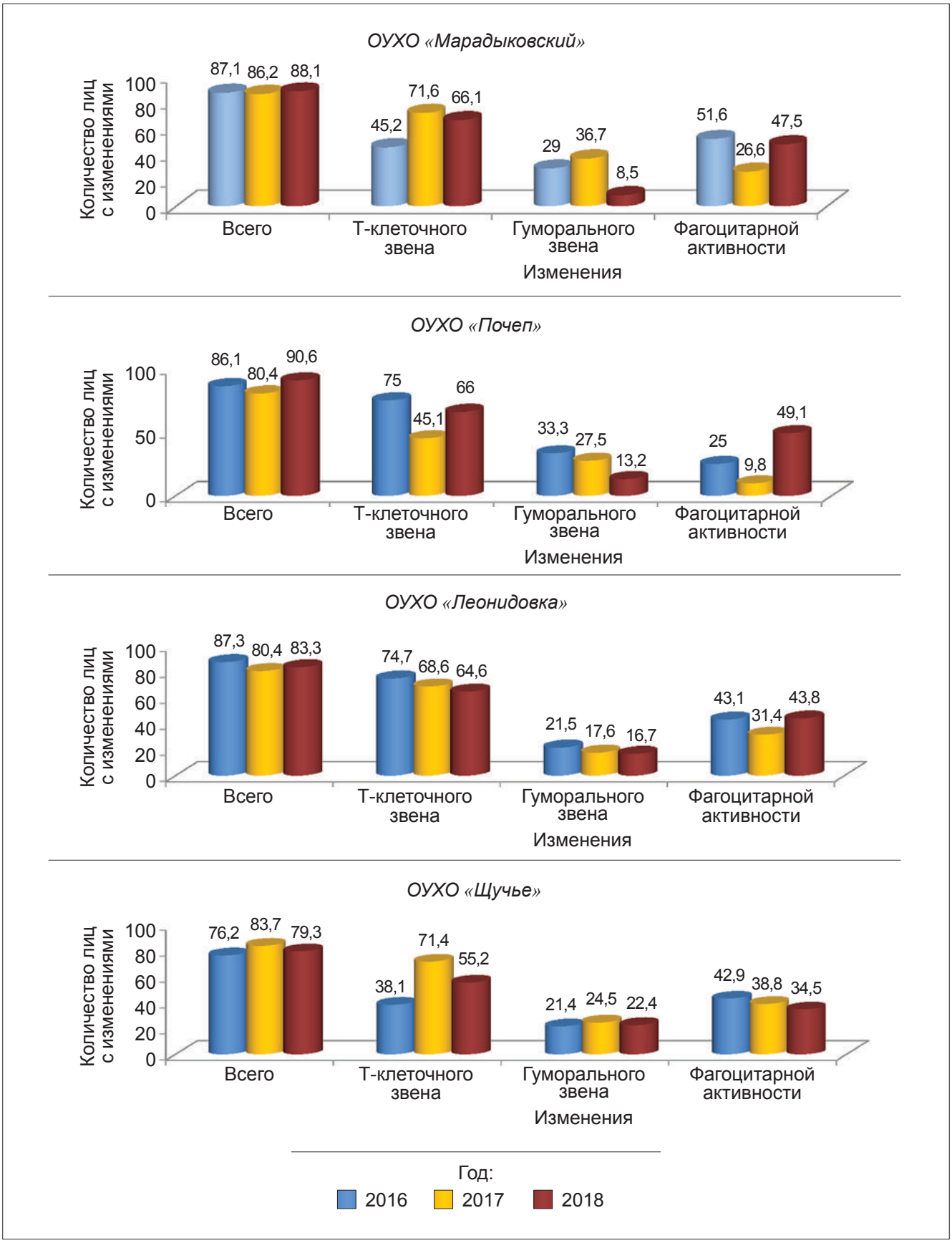


Рис. 2. Число лиц с изменениями иммунной системы в целом на ОУХО "Марадыковский», "Почеп", "Леонидовка» и "Щучье» в 2016–2018 гг.

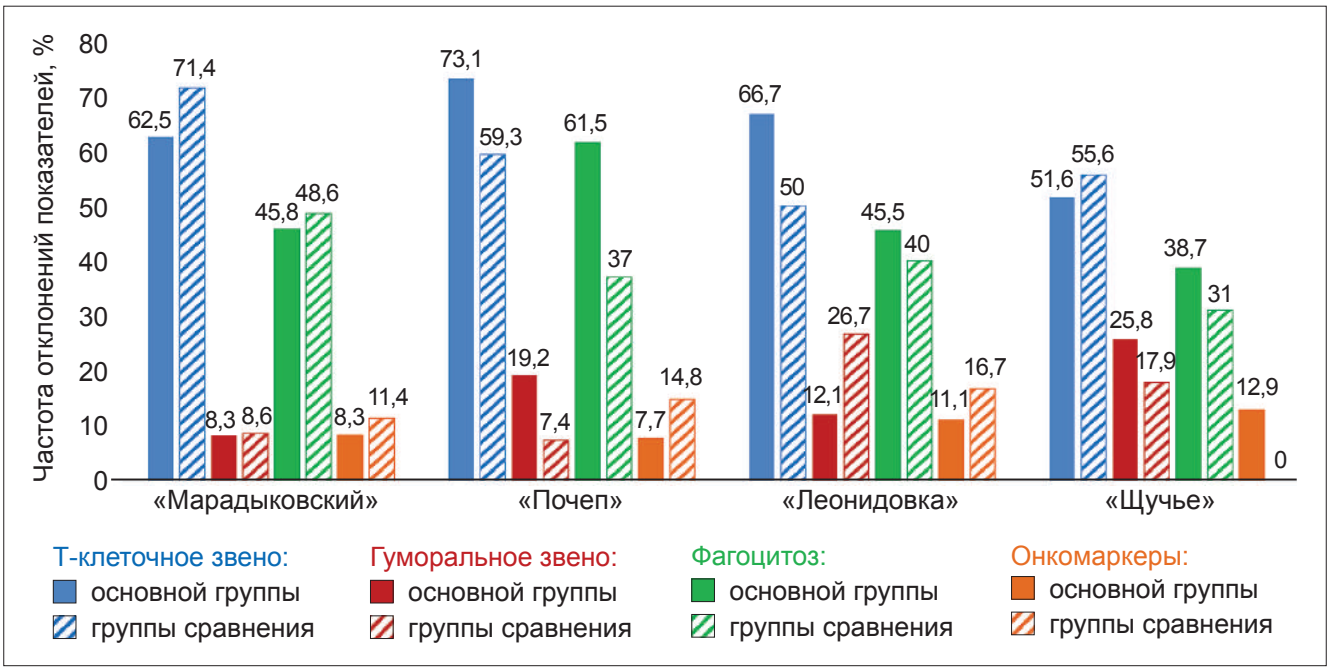


Рис. 3. Частота отклонений показателей иммунной системы персонала ОУХО в 2018 г. по звеньям в зависимости от контакта с ФОВ, %.

Т-лимфоцитов, и абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$). Среди работников объекта «Марадыковский» признаки супрессии и активации Т-клеточного ответа были выражены практически в равной степени и в совокупности с наибольшим числом лиц со снижением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) и наибольшим числом лиц с повышением ИА.

Дальнейшие исследования показали тенденцию к сокращению различий к 2018 г., когда изменения Т-клеточного ответа имели от 55,2% работников объекта «Щучье» до 66,1% лиц на ОУХО «Почеп». Частота и характер отклонений Т- и В-клеточного звена не зависели от контакта с ФОВ и характеризовались однонаправленными изменениями у персонала всех объектов (рис. 3).

В последнем исследовании 2018 г. наметилась тенденция к нарастанию признаков активации иммунного ответа обследованного персонала. Среди них преобладало повышение относительного содержания $CD4^+$ и цитотоксических $CD8^+$ Т-лимфоцитов, преимущественно у работников ОУХО «Марадыковский» и «Почеп», с акцентом у лиц основных групп (табл. 2).

Повышение относительного содержания В-лимфоцитов ($CD20^+$) больше всего отмечено среди работников основной группы объекта «Щучье», что, в свою очередь, отразилось в наибольшем проценте лиц с гипериммуноглобулинемией всех классов среди персонала ОУХО «Щучье» (см. рис. 3).

К особенностям иммунологической реактивности лиц, работающих на объектах УХО, следует отнести стабильное преобладание сниженного ИРИ, более, чем у половины работников всех объектов УХО. В ходе исследования установлено, что снижение функционального индекса ИРИ наиболее часто имели работники ОУХО «Марадыковский» (69,5% в 2018 г.) и «Леонидовка» (72,0 и 68,1% в 2017 и 2018 гг. соответственно), что коррелирует со степенью иммуносупрессии Т-клеточного звена у работников объектов. В то же время, последнее исследование показало снижение ИРИ при нормальных показателях $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов у 66,7% работников основной группы объекта «Марадыковский», и только у 33,3% лиц это было обусловлено повышением значений $CD8^+$, а у персонала основной группы объекта «Почеп» наблюдалось обратное соотношение. Учитывая, что ИРИ рассчитывается из соотношения относительного числа $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов, снижение только ИРИ у практически здоровых

Таблица 2

Сравнительная оценка частоты отклонений Т-клеточного ответа в зависимости от ОУХО и наличия контакта с ФОВ в 2018 г., %

Показатель, референтное значение		«Марадыковский»		«Почеп»		«Леонидовка»		«Щучье»	
		группа							
		основная, *n* = 24	сравнения, *n* = 35	основная, *n* = 26	сравнения, *n* = 27	основная, *n* = 33	сравнения, *n* = 14	основная, *n* = 31	сравнения, *n* = 27
$CD3^+$, % (N = 50–80)	↑	4,2	5,7	11,5	11,1	0	0	6,4	18,5
	↓	0	0	0	0	12,1	14,3	0	0
$CD3^+$,10^9/л (N = 1,0–2,4)	↑	0	0	7,7	3,7	3,0	0	0	3,7
	↓	20,8	40,0	15,4	18,5	39,4	35,7	12,9	11,1
$CD4^+$, % (N = 31–50)	↑	25,0*	5,7	30,8	18,5	0	0	9,7	29,6
	↓	0	0	0	0	15,1	35,7	6,4	0
$CD4^+$,10^9/л (N = 0,6–1,7)	↑	0	0	3,9	0	0	0	0	3,7
	↓	16,7	34,3	3,9	7,4	48,5	42,9	22,6	7,4
$CD8^+$, % (N = 16–39)	↑	25,0	17,1	34,6	25,9	0	0	19,3	7,4
	↓	0	0	0	0	0	0	0	3,7
$CD8^+$,10^9/л (N = 0,3–1,0)	↑	0	2,8	7,7	11,1	3,0	0	3,2	7,4
	↓	0	5,7	3,9	0	18,2	7,1	3,2	0
$CD56^+$, % (N = 5–25)	↑	8,3	5,7	11,5	7,4	0	0	0	14,8
	↓	0	0	0	0	3,0	0	0	0
$CD56^+$,10^9/л (N = 0,045–0,7)	↑	0	0	0	3,7	0	0	0	3,7
	↓	0	0	0	0	0	0	0	0
$CD20^+$, % (N = 6–23)	↑	16,7	14,3	7,7	3,7	6,1	14,3	25,8	11,1
	↓	0	0	0	0	0	0	0	0
$CD20^+$,10^9/л (N = 0,05–0,6)	↑	0	2,8	0	0	3,0	0	3,2	3,7
	↓	0	0	0	0	0	0	0	0
ИРИ, усл. ед. (N = 1,5–2,5)	↑	0	0	7,7	0	0	0	3,2	3,7
	↓	75,0	65,7	50,0	59,3	60,6	85,7	6,4	59,2

Примечание. Здесь и в табл. 3: ↑ – повышенные показатели; ↓ – сниженные показатели; * – статистически значимое различие по отношению к группе сравнения при $p < 0,05$.

лиц может характеризовать функциональные нарушения Т-клеточного звена с напряжением компенсаторных механизмов иммунного ответа (табл. 3).

Изменения фагоцитарной активности как наиболее раннего и одного из самых важных компонентов врожденной неспецифической резистентности встречались несколько реже и заняли второе место, их имели от четверти до половины персонала объектов, с некоторым снижением в 2017 г. до 10–40% лиц на всех объектах. Отклонения были представлены как снижением, так и повышением показателей, характер изменений фагоцитарного звена различался в зависимости от объекта и контакта с ТВ, и также претерпел изменения при наблюдении (табл. 4, рис. 4).

Как видно из представленной диаграммы, в 2016 г. у работников ОУХО «Марадыковский» и «Щучье» преобладали повышенные показатели фагоцитоза, а у персонала объекта «Леонидовка» преобладало угнетение фагоцитарной активности (см. рис. 4).

Исследование 2017 г. показало значительное сокращение числа лиц с активацией фагоцитоза среди персонала объекта «Марадыковский» в целом, при этом у работников основной группы ОУХО «Марадыковский» и «Леонидовка» превалировало снижение показателей фагоцитарной

Таблица 3

Сравнительная оценка частоты отклонений иммунорегуляторного индекса у персонала объектов в 2016–2018 гг. в зависимости от ОУХО и наличия контакта с ФОВ, %

Показатель	Год	«Марадыковский»			«Почеп»			«Леонидовка»			«Щучье»		
		количество лиц с изменениями											
		основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего
ИРИ ↓	2016	68,2	–	68,2	53,6	75,0	58,3	55,0	69,5	65,8	58,5	–	58,5
	2017	62,3	64,3	63,3	36,0	40,0	38,0	73,0	69,2	72,0	57,7	63,6	60,4
	2018	75,0	65,7	69,5	50,0	59,3	54,7	60,6	85,7	68,1	71,0	59,2	65,5

Таблица 4

Сравнительная оценка частоты изменений фагоцитарной активности в зависимости от ОУХО и наличия контакта с ФОВ в 2016–2018 гг., %

Год	«Марадыковский»			«Почеп»			«Леонидовка»			«Щучье»		
	количество лиц с изменениями											
	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего	основная группа	группа сравнения	всего
2016	45,4	66,7	51,6	21,4	37,5	25,0	55,0	36,8	46,2	45,2	-	45,2
2017	19,2	29,2	24,0	16,0	4,0	10,0	37,8	15,4	32,0	40,0	40,9	40,4
2018	45,8	48,6	47,4	61,5	37,0	49,1	45,5	40,0	43,8	38,7	31,0	35,0

активности, тогда как в группе сравнения чаще встречались лица с повышением фагоцитоза. В последнем исследовании 2018 г. вновь преобладали повышенные показатели фагоцитоза, преимущественно у персонала основных групп, наиболее часто отмеченные у работников объекта «Почеп» (52,8%), с акцентом в основной группе 61,2%. У персонала ОУХО «Щучье» в ходе всего исследования стабильно превалировало повышение фагоцитарной активности (см. рис. 4).

Изменения в двух звеньях чаще были представлены сочетанием нарушений Т-клеточного звена и фагоцитарной активности, и на объектах «Почеп» и «Леонидовка» преобладали у персонала основных групп, а на ОУХО «Марадыковский» – у работников группы сравнения.

Отклонения гуморального звена – основного эффекторного механизма иммунного ответа, наблюдались в наименьшей степени, так же как и сочетание дисиммуноглобулинемии с откло-

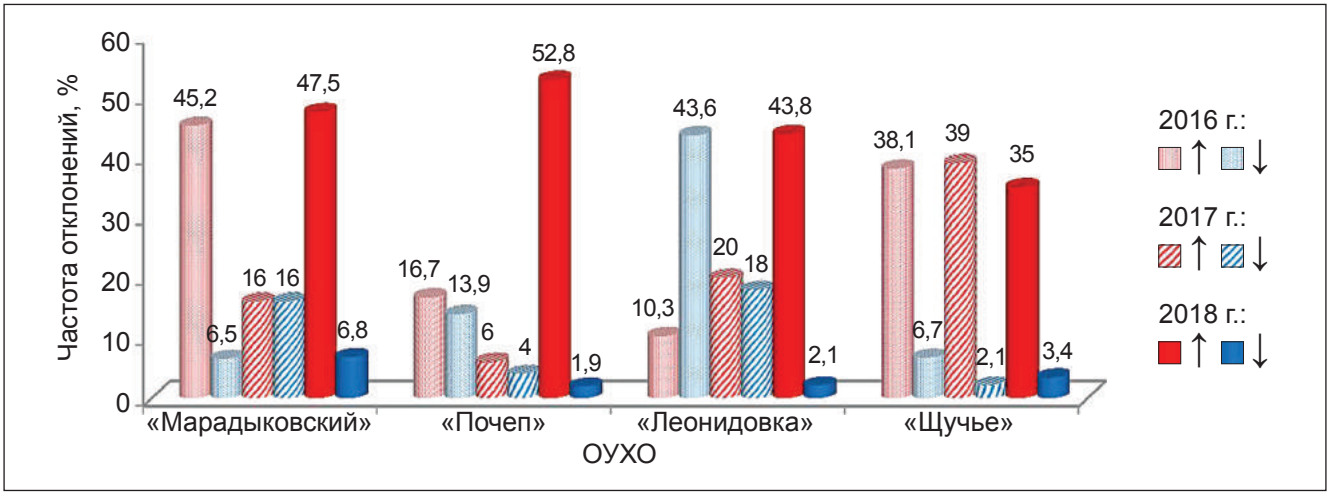


Рис. 4. Частота изменений фагоцитарной активности у персонала объектов УХО в 2016–2018 гг., %.

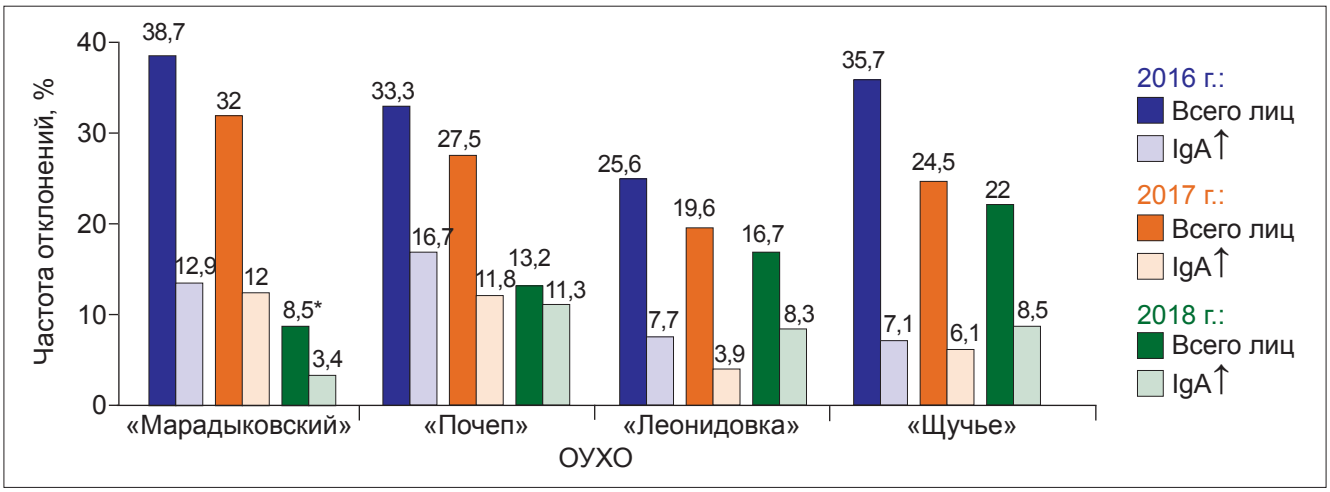


Рис. 5. Частота отклонений гуморального звена и числа лиц с повышением IgA среди персонала объектов УХО в 2016–2018 гг., %.

нениями показателей других звеньев иммунного ответа. Изменения гуморального звена характеризовались единичными случаями повышения отдельных классов иммуноглобулинов и не зависели от контакта с ФОВ. Из отклонений лидировала гипериммуноглобулинемия класса А, наиболее часто встречавшаяся у всех обследованных в 2016 г. и стабильно лидирующая в течение 3 лет у работников ОУХО «Почеп».

В ходе исследования выявлена тенденция к сокращению числа работников с изменениями гуморального звена в динамике. В 2016 г. снижение или повышение содержания иммуноглобулинов отмечены у 25,6% персонала ОУХО «Леонидовка» до 38,7% среди работников ОУХО «Марадыковский». К 2018 г. число лиц с отклонениями среди работников ОУХО «Марадыковский» сократилось со статистически значимым различием ($p < 0,05$) и составило всего 8,5%, в т.ч. 8,3% среди персонала основной группы, а для работающих на остальных объектах не превышало максимальных 22% (среди работников ОУХО «Щучье»), (рис. 5).

Изменения, более чем в двух звеньях иммунной системы, у работников всех четырех объектов УХО отмечались в единичных случаях.

Результаты скринингового исследования персонала объектов УХО на содержание онкомаркеров. Оценка результатов исследования персонала объектов на содержание онкомаркеров показала наибольшую частоту повышения их содержания среди работников ОУХО «Почеп» (25,5%) и Леонидовка» (23,5%) в 2017 г. В ходе всего периода наблюдения у всех обследованных наиболее часто встречались повышение АФП 15–3 и СА–15–3 у женщин, с акцентом у лиц старше 40 лет. Повышенное содержание С–19–9 чаще касалось работников основной группы. Повышение содержания остальных онкомаркеров отмечалось в небольшом проценте случаев (рис. 6).

Рис. 6. Частота повышения содержания онкомаркеров у персонала ОУХО в 2016 – 2018 гг., %.

Результаты исследования уровня продукции органоспецифических аутоантител к белкам тканей нервной системы. В ходе исследования иммунного статуса в 2016 г. проведено определение продукции органоспецифических аутоантител методом Нейро – 12-Тест. Результаты исследования показали высокую распространенность гиперпродукции органоспецифических аутоантител к холинорецепторам Ach–Rc у персонала всех объектов УХО, наиболее часто представленной у работников ОУХО «Марадыковский» и «Леонидовка», повышенную частоту гипопродукции аутоантител к глиальным клеткам GFAP у работников основной группы объекта «Марадыковский»; и гипопродукции аутоантител к специфическому белку аксонов NF–200, с наибольшей частотой отмеченной у персонала объектов «Почеп» и «Щучье», вне зависимости от контакта с ТВ.

Обсуждение

Подводя итоги проведенного иммунологического исследования лиц, работающих в производственном контакте с ФОВ, на этапе вывода из эксплуатации объектов УХО, следует указать на однонаправленный характер изменений в целом, не зависящий от контакта с ФОВ, с невысокой частотой отклонений гуморального звена, среди которых преобладала гипериммуноглобулинемия класса А. Изменения фагоцитарной активности, выявленные от 40 до 60% работников объектов, отличались преимущественно повышением показателей, что характеризует активацию механизмов неспецифической резистентности и повышение риска формирования сенсибилизации. В течение всего периода наблюдения доминировали изменения Т-клеточного звена, отмеченные более чем у половины персонала всех объектов УХО. Обращает на себя внимание схожий характер отклонений Т-клеточного звена, обусловленный признаками супрессии, за счет снижения абсолютного числа $CD3^+$и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, преобладавших у работников основной группы объекта «Леонидовка», и активацией, за счет повышения процентного содержания $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов. Среди работников объекта «Марадыковский» признаки супрессии и активации Т-клеточного ответа были выражены практически в равной степени и сочетались с наибольшим числом лиц со снижением ИРИ и наибольшим числом лиц с повышением ИА. Развитие супрессии Т-клеточного ответа у работавших лиц в период 2016–2018 гг., обусловлено, возможно, в том числе и прекращением воздействия антигенной нагрузки [10]. Вышеуказанные особенности, очевидно, являются признаками напряжения компенсаторных механизмов иммунологической регуляции, с развитием тенденции к истощению ресурсных возможностей иммунной системы и повышением риска формирования сенсибилизации у ряда лиц. Подобные иммунологические изменения особенно часто касались персонала объекта «Марадыковский», где в 2018 г. установлен наиболее высокий процент лиц с клиническими признаками сенсибилизации и иммунологической недостаточности (52,2% работников основной группы).

Важно отметить, что подобный характер изменения функциональных расчетных индексов, с доминирующим снижением иммунорегуляторного индекса и высокой частотой отклонений расчетного индекса аллергизации**,** с преобладанием повышенных значений ИА, отмечен у значительной доли персонала всех объектов УХО в период 2016–2018 гг. Таким образом, характер отклонений расчетных функциональных индексов (ИРИ и ИА) может особенно наглядно демонстрировать характер иммунологических изменений у лиц, работавших в производственном контакте с ФОВ.

Картина изменений периферического состава крови работников ОУХО, представленная лимфоцитозом, сопровождающегося нейтропенией у большинства обследованных лиц, согласуется с характером иммунологических нарушений и служит дополнением к ним. Нейтрофилы составляют самую многочисленную группу клеток и, поскольку развитие нейтрофилов нарушается раньше остальных клеток, выявляется относительный лимфоцитоз, что мы и наблюдаем в наших исследованиях. У лиц, работавших в условиях производственного контакта с ФОВ, одной из причин нейтропении могут быть химические вещества, выступающие в

роли гаптенов, опосредующих разрушение нейтрофилов или их предшественников иммунной системы.

Более половины выявленных отклонений носили пограничный характер, а остальные – умеренный, следовательно, большая часть изменений иммунной системы у лиц, контактирующих с ФОВ, находясь в пределах интервала адаптивного реагирования, может иметь компенсаторный характер. Вместе с тем, индуцированная токсикантами дисгармонизация нейро-иммуно-эндокринной регуляции, которая подразумевает нарушение баланса между отдельными элементами регуляторных систем при отсутствии существенных нарушений в каждом из этих элементов, может приводить к утрате иммунологической толерантности и развитию иммунозависимой патологии. Полученное в результате многолетнего скрининга персонала объектов УХО стабильное лидирующее повышение АФП у работников не может не привлекать внимания [11]. Онкомаркер АФП, или альфа – фетопротеин – гликопротеин, синтез которого у взрослого человека происходит преимущественно в печени, поэтому в настоящее время его принято считать одним из самых значимых диагностических маркеров опухолей органов брюшной полости, печени или малого таза. Повышение онкомаркера СА–19–9, считающегося диагностическим онкомаркером опухолей органов желудочно-кишечного тракта, особенно поджелудочной железы, чаще отмечалось среди обследованных основной группы.

Подъем продукции органоспецифических аутоантител отражает активацию процессов апоптоза или распада субклеточных структур, что обычно происходит на ранних и активных стадиях патологических органных изменений [7]. Раннее выявление изменений в продукции органоспецифических аутоантител может служить наиболее ранним маркером латентного, хронического воздействия токсикантов на организм. Таким образом, данный вид исследования может использоваться для раннего выявления рисков формирования и клинической манифестации разных форм патологии центральной и/или периферической нервной системы у лиц, работающих в контакте с ФОВ.

Заключение

Результаты, полученные в ходе динамического иммунологического исследования, характеризующиеся высокой распространенностью изменений Т-клеточного звена, стабильно сохраняющимся лимфоцитозом, сопровождающиеся повышением индекса аллергизации и снижением иммунорегуляторного индекса, отражают напряжение компенсаторных механизмов иммунологической регуляции у работников объектов УХО и повышение риска развития иммуносупрессии и сенсибилизации, вне четкой зависимости от контакта с ФОВ. Все вышеизложенное обусловливает необходимость динамического наблюдения с проведением иммунологического мониторинга и организации профилактических мероприятий для лиц, работающих в условиях контакта с производственной вредностью с целью предотвращения развития различных форм иммунозависимой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Конева Т. А., Павлова А. А., Федорченко А.Н. и др. Мониторинг состояния здоровья работников объектов хранения и уничтожения химического оружия. *Токсикологический вестник.* 2011; 6: 30–3.
2. Забродский П.Ф., Мандыч В.Г. *Иммунотоксикология ксенобиотиков*. Саратов, 2007: 420 с.
3. Петленко С.В., Кашуро В.А., Говердовский Ю.Б. и др. Морфо-функциональные изменения клеточного иммунитета при воздействии комплекса факторов объектов хранения химического оружия в ранние сроки работы с токсикантами. *Клиническая токсикология.* 2018; 19: 1-19. 25.09.2018.URL: http: //medline.ru›public/pdf/19_001.pdf
4. Янно Л.В., Прохоренко О.А., Холодова Е.Д. и др. Оценка состояния иммунной системы у лиц, имевших контакт с веществом VX. *Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации.* Под ред. А.Н. Гребенюка, С.П. Нечипоренко, В.Р. Рембовского и А.С. Радилова. СПб.: Фолиант, 2007: 244–50.
5. Тотолян А.А., Балдуева И.А., Бубнова Л.Н. и др. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека. *Медицинская иммунология.* 1999; 1(5): 21–43.
6. Кишкун А.А. *Иммунологические и серологические исследования в клинической практике*. М.: Мед. информ. агентство. 2006: 536 с.

7. Полетаев А.Б. *Новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека. Методические рекомендации для врачей*. М.: МИЦ Иммункулус, 2011: 64 с.
8. Солдатов А.А., Соболев А.В., Берензон М.В. и др. Расчётный индекс лейкоцитов в оценке аллергологического процесса. *Клиническая лабораторная диагностика.* 1997; 11: 35–6.
9. Бердюгина О.В., Базарный В.В. Информативность некоторых лейкоцитарных индексов в оценке развития послеоперационных воспалительных осложнений. *Медицинская иммунология*. 2000; 2(2): 150–1.
10. Хаитов Р.М. *Иммунология. Учебник.* 3-е изд. перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 496 с.
11. Черкасова Е.А. Социальные риски онкопатологии в современной России. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2011; 1(7): 116-18.

REFERENCES

1. Koneva T.A, Pavlova A.A., Fedorchenko A.N. etc. Monitoring of the state of health of workers of objects of storage and destruction of chemical weapon. *Toxicologicheskiy vestnik*. 2011; 6: 30–3. (in Russian)
2. Zabrodskiy P.F., Mandych V.G. *Immunotoksikologiya of xenobiotics [Immunotoksikikologiya ksenobiotikov]*. Saratov. 2007: 420 p. (in Russian)
3. Petlenko S.V., Kashuro V.A., Goverdovsky Yu.B. etc. Morphofunctional changes of cell immunity by the influence of complex of factors of chemical weapon repositories in the early stages of the work with toxicants. *Clinical toxicology*. 2018; 19: 1-19. 25.09.2018.URL: http://medline.ru›public/pdf/19_001.pdf (in Russian)
4. Yanno L.V., Prokhorenko O.A., Kholodova E.D. etc. Assessment of a condition of the immune system at the persons which had contact with the substance. *Voprosy obespecheniya khimicheskoy bezopasnosti v Rossiyskoy Federatsii.* Pod red. A.N. Grebenyuka, S.P. Nechiporenko, V.R. Rembovskogo i A.S. Radilova. SPb.: Foliant, 2007: 244–50. (in Russian)
5. Totolyan A.A., Balduyeva I.A., Bubnova L.N. etc. Standardization of methods of immunophenotyping of blood cells and marrow of the person. *Meditsinskaya immunologiya*. 1999; 1(5): 21–43. (in Russian)
6. Kishkun A.A. *Immunological and serological researches in clinical practice [Immunologicheskie I serologicheskie issledovaniya v klinicheskoy praktike]*. Moscow: Medical inform. agency. 2006: 536 p. (in Russian)
7. Poletayev A.B. *New approaches to early identification of pathological changes in a human body. Methodical recommendations for doctors [Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey]*. Moscow: MITS Immunkulus, 2011: 64 p. (in Russian)
8. Soldatov A.A., Sobolev A.V., Berenzon M.V. etc. The calculated leukocyte quotient the assessment of allergological process. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 1997; 11: 35–6. (in Russian)
9. Berdyugina O.V., Bazarnyy V.V. Informative value of some leukocyte quotient development assessment of postoperative inflammatory complications. *Meditsinskaya immunologiya.* 2000; 2(2): 150–1. (in Russian)
10. Haitov R.M. *Immunology. Textbook [Immunologiya. Uchebnik]*. The 3rd prod. reslave. and additional Moscow: GEOTAR-media, 2016: 496 p. (in Russian)
11. Cherkasova E.A. Social risks of an oncopathology in modern Russia. *Byulleten meditsinskikh internet-conferentsiy*. 2011; 1(7): 116-18. (in Russian)

Поступила 07 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Степанов С.В., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М.

ОЦЕНКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ТКАНЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС В ОТДАЛЁННЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ ТЯЖЁЛОГО ОТРАВЛЕНИЯ ТИОПЕНТАЛОМ НАТРИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
«Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»,
192019, Санкт-Петербург

Одной из ведущих причин повреждения и гибели нервных клеток при отравлении барбитуратами является активация образования свободных радикалов вследствие гипоксии и действия микросомальных монооксигеназ, участвующих в процессах метаболизма ксенобиотиков. Вторым механизмом повреждения клеток центральной нервной системы (ЦНС) является развитие биоэнергетической гипоксии. Степень повреждения нервных клеток, как в остром, так и в отдаленном периоде после острого тяжелого отравления нейротоксикантами зависит от состояния антиоксидантной системы, активности перекисного окисления липидов, а также активности ферментов энергетического обмена. Исследовалось влияние фармакологической коррекции на состояние антиоксидантной системы (АОС), перекисного окисления липидов и ферментов энергетического обмена в отдаленном периоде после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия. В качестве препаратов фармакологической коррекции использовали цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты (1-н-бутил-5-гидроксииминогексагидропиримидин-2,4,6-трионата цинка ацетат дигидрат-KZ-03), сукциноильное производное мелатонина (3-[2-(5-метокси-1Н-3-индолил)этилкарбамоил]-пропановая кислота-KSE-02) (синтезированы в лаборатории медицинских проблем химической безопасности ФГБУН ИТ ФМБА России группой сотрудников под руководством ведущего научного сотрудника кандидата биол. наук К.А. Краснова) и препарат белка теплового шока (БТШ 70) (получен от ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук»). Полученные данные свидетельствуют о нарушении гомеостаза антиоксидантой системы, которое проявилось в увеличении образования продуктов перекисного окисления липидов и дисбалансе ферментативного звена АОС. Также было выявлено увеличение активности ферментов анаэробного энергетического обмена. Применение препаратов фармакологической коррекции приводило к увеличению активности ферментов антиоксидантной защиты и снижению концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов, что свидетельствует о стабилизации состояния антиоксидантной системы и восстановлении активности ферментов энергетического обмена до уровня интактной группы.

Ключевые слова: *нейротоксиканты; антиоксидантная система; перекисное окисление липидов, энергетический обмен; интоксикация; тиопентал натрия; острое отравление; фармакологическая коррекция.*

Для цитирования: Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Степанов С.В., Золотоверхая Е.А., Щепеткова К.М. Оценка биохимических показателей в тканях головного мозга крыс в отдаленный период после тяжелого отравления тиопенталом натрия. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 429-435.

Для корреспонденции: *Кострова Таисия Александровна*, соискатель ученой степени кандидата медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России», 192019, Санкт-Петербург. E-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru

Kostrova T.A., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Stepanov S.V., Zolotoverhaya E.A., Shchepetkova K.M.,

EVALUATION OF BIOCHEMICAL PARAMETERS IN THE BRAIN TISSUES OF RATS IN THE LONG-TERM PERIOD AFTER SEVERE SODIUM THIOPENTAL POISONING

Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency,
St. Petersburg, 192019, Russian Federation

Activation of the formation of free radicals due to hypoxia and the action of microsomal monooxygenases, which are involved in the processes of xenobiotic metabolism is one of the leading causes of damage and death of nerve cells in cases of poisoning with barbiturates. The second mechanism of damage to the cells of the central nervous system is the development of bioenergy hypoxia. The degree of damage to nerve cells in both the acute and long-term periods of acute severe neurotoxicant poisoning depends on the state of the antioxidant system, the activity of lipid peroxidation, and the activity of energy metabolism enzymes. The effect of pharmacological correction on the state of the antioxidant system (AOS), lipid peroxidation and energy metabolism enzymes in the long-term period after acute severe poisoning with sodium thiopental was investigated. Zinc complex of 1-butyl violuric acid (1-n-butyl-5-hydroxyiminohexohydropyrimidine-2,4,6-trionate zinc acetate dihydrate-KZ-03), succinoyl derivative of melatonin (3-[2-(5-methoxy-1H-3-indolyl) ethylcarbamoyl]-propanoic acid-KSE-02) (synthesized in the laboratory of medical problems of chemical safety in the Institute of Toxicology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia by a group of employees under the leadership of a leading researcher, MD, Ph.D. Krasnov K.A.) and heat shock protein (HSP 70) preparation (received in the Engelhardt Institute of Molecular Biology of the Russian Academy of Sciences). The data obtained indicate a violation of the homeostasis of the antioxidant system, which manifested itself in an increase in the formation of lipid peroxidation products and an imbalance of the AOS enzyme. An increase in the activity of enzymes of anaerobic energy metabolism was also detected. The use of drugs for pharmacological correction led to an increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in the concentration of primary and secondary products of lipid peroxidation, which indicates the stabilization of the state of the antioxidant system and the restoration of the energy metabolism enzymes to the level of the intact group.

Keywords: *neurotoxicants; antioxidant system, lipid peroxidation, energy metabolism; intoxication; sodium thiopental, acute poisoning, pharmacological correction.*

For citation: Kostrova T.A., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Stepanov S.V., Zolotoverhaya E.A., Shchepetkova K.M. Evaluation of biochemical parameters in the brain tissues of rats in the long-term period after severe sodium thiopental poisoning. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 429-435. (In Russian).

For correspondence: *Taisiya A. Kostrova*, PhD Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology of the Institute of Toxicology of the Federal Medical Biological Agency, St. Petersburg, 192019, Russian Federation. E-mail: tasia.pcma.le4@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Отравления барбитуратами составляют не менее 20-25% больных специализированных токсикологических стационаров и около 3% всех смертельных отравлений. При развитии коматозного состояния летальность значительно возрастает и достигает 15% [1]. Барбитураты взаимодействуют с бензодиазепин-барбитуратными рецепторами, значительно повышая чувствительность рецепторов к гаммааминомаслянной кислоте (ГАМК). В результате происходит снижение возбудимости клеточной мембраны, угнетается передача импульсов между нейронами, вследствие чего возникает состояние седации, сна, комы. Данные вещества в больших дозах могут вызывать токсические повреждения нервной системы, в частности развитие психотических и психопатологических реакций, возникновение расстройств координации, а также вызывать гипоксию и приводить к развитию необратимых повреждений

головного мозга [2, 3]. Поэтому крайне важен вопрос фармакологической коррекции отдаленных последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами.

Ведущей причиной повреждения и гибели нервных клеток является активация образования свободных радикалов вследствие гипоксии и действия микросомальных монооксигеназ, участвующих в процессах метаболизма барбитуратов [4]. Основное звено антирадикальной защиты клеток – система глутатиона и ферменты антиоксидантной системы [5, 6].

Другим механизмом повреждения клеток ЦНС является развитие биоэнергетической гипоксии [7, 8]. Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – один из важнейших ферментов цитозольной фракции клетки, который участвует в процессе гликолиза, катализирует обратимую реакцию восстановления пирувата в лактат. В аэробных условиях пируват, подвергаясь окислительному декарбоксилированию, превращается в ацетил-КоА и затем окисляется в цикле Кребса, высвобождая значительное количество энергии [9, 10]. В анаэробных условиях активность ЛДГ возрастает и пируват восстанавливается до лактата. Креатинкиназа, в свою очередь, катализирует реакцию переноса фосфорильного остатка с аденинтрифосфатом (АТФ) на креатин с образованием креатинфосфата и адениндифосфатом (АДФ) в цитозоле клетки. При повреждении нервных клеток приводит к нарушению функции митохондрий, дисбалансу энергетических путей, к разрушению клеточных мембран [11].

По данным литературы, степень повреждения нервных клеток, как в остром, так и в отдаленном периоде острого тяжелого отравления нейротоксикантами зависит от активности антиоксидантной системы, концентрации продуктов перекисного окисления липидов, а также активности ферментов энергетического обмена [5, 11, 12].

В связи с этим, целью данного экспериментального исследования явилось комплексное изучение состояния антиоксидантной системы, перекисного окисления липидов и ферментов энергетического обмена в отдаленном периоде после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и фармакологическая коррекция полученных изменений.

Данная работа проводилась в рамках научно-исследовательской работы (шифр «Ритм») по изучению влияния на биохимические показатели гомеостаза изменения светового режима в условиях воздействия химического фактора.

Материал и методы

Исследование проводилось на белых беспородных крысах-самцах массой 180–220 г. Животные содержались в обычном световом режиме в соответствии с требованиями ГОСТ 33044-2014 от 01.08.2015 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Они были разделены на 5 групп: интактную группу, контрольную группу , которой вводился тиопентал натрия в дозе 85 мг/кг массы тела животного однократно внутрибрюшинно (модель острого тяжелого отравления нейротоксикантом) и 3 опытных группы, которые на следующие сутки после введения тиопентала натрия (в той же дозировке) получали препараты фармакологической коррекции [13]. В качестве препаратов фармакологической коррекции 1-й опытной группе вводился цинковый комплекс 1-бутилвиолуровой кислоты (1-н-бутил-5-гидроксииминогексагидропиримидин-2,4,6-трионата цинка ацетат дигидрат), 2-й опытной группе – сукциноильное производное мелатонина (3-[2-(5-метокси-1Н-3-индолил) этилкарбамоил]-пропановая кислота), 3-й – белок теплового шока. KZ-03 и KSE-02 синтезированы в лаборатории медицинских проблем химической безопасности Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии федерального медико-биологического агентства» группой сотрудников под руководством ведущего научного сотрудника канд. биол. наук Краснова К.А. Препарат БТШ 70 предоставил ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» Российской академии наук (ИМБ РАН). Препараты фармакологической коррекции вводились в течение 2 нед: KZ-03 – в дозе 50 мг/кг, перорально 1 раз в 2 дня, KSE-02 – в дозе 2 мг/кг, интраназально 1 раз в сут, БТШ 70 – в дозе 50 мкг/кг интраназально 1 раз в 2 дня. После введения препаратов животные были подвергнуты эвтаназии в соответствии с Федеральным Законом Российской

Федерации «О защите животных от жестокого обращения» методом декапитации с предварительным усыплением в CO_2-камере для отбора биологического материала.

В гомогенатах тканей головного мозга, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере с pH 7,4, определяли концентрацию восстановленного глутатиона (ВГ), малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК). В цитозольной фракции, полученной методом дифференциального центрифугирования при 3000 об./мин, определяли активность глутатион-S-трансферазы (ГТ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ), супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы.

Концентрацию восстановленного глутатиона определяли методом G.L. Ellman [14] в нашей модификации, заключавшейся в осаждении белка 20% раствором сульфосалициловой кислоты. Определение концентрации диеновых конъюгат в гомогенатах проводили по методике И.Д. Стальной [15], малонового диальдегида – по методу M. Uchiyama [16], глутатион-S-трансферазы – по методу W.H. Habig, W.B. Jakoby [17]. Концентрацию общего белка, активность ферментов глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы ЛДГ и креатинкиназы в гомогенате ткани головного мозга определяли на биохимическом анализаторе «А-25». Для определения активности ферментов антиоксидантной системы и энергетического обмена использовались наборы фирмы BioSystems S.A. (Испания) (общий белок, ЛДГ и креатинкиназа) и фирмы Randox (Великобритания) (СОД, ГП, ГР, Г-6-Ф-ДГ). Расчет активности ферментов проводили на 1 грамм белка (Ед. акт./г белка).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения Microsoft Exel с добавлением пакета AtteStat. Вычисляли средние значения и ошибки среднего ($M \pm m$), оценку достоверности различий средних данных проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни при уровне значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования установлено, что в группе без фармакологической коррекции (контрольная группа) после острого отравления тиопенталом натрия концентрация МДА достоверно возрастала на 9,7% по сравнению с интактной группой (см. таблицу). Таким образом, усиление процессов перекисного окисления липидов является одним из звеньев патогенеза последствий острых тяжелых отравлений нейротоксикантами. Концентрация ВГ, играющего ведущую роль в инактивации продуктов свободно-радикального окисления, снижалась на 9,2% ($p < 0,05$) по сравнению с интактной – 1-й группой в группе отравленных животных. В группе животных без фармкоррекции отмечалось достоверное снижение активности ГТ, антиоксидантного фермента, обладающего глутатионпероксидазной активностью и инициирующего глутатионовую конъюгацию, на 20,4% по сравнению с интактной группой.

Активность ГП, которая инактивирует липидные гидроперекисные соединения и сохраняет целостность клеточных и внутриклеточных мембран, снижалась на 15,9% по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$). Активность ГР снижалась на 49,6% по сравнению с интактной группой ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждают нарушение баланса ферментативного звена антиоксидантной системы после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия. При исследовании ферментов энергетического обмена в группе крыс, не получавших фармакологическую коррекцию, было выявлено достоверное увеличение активности креатинкиназы на 13,1% и ЛДГ на 13,0% по сравнению с интактной группой, что может свидетельствовать об активации процессов гликолиза [6].

В результате проведенной фармакологической коррекции нарушений установлено, что применение KZ-03 (1-я опытная группа) приводило к достоверному снижению содержания продуктов перекисного окисления липидов. Концентрация ДК, нестойких первичных продуктов перекисного окисления липидов, досто-

Изменение показателей антиоксидантной системы, перикисного окисления липидов и активности ферментов энергетического обмена в гомогенате тканей головного мозга крыс после острого тяжелого отравления тиопенталом натрия и фармакологической коррекции выявленных нарушений, *M* ± *m*

Показатель	Экспериментальная группа				
	интактная, *n* = 6	контрольная, *n* = 6	1-я опытная, *n* = 6	2-я опытная, *n* = 6	3-я опытная, *n* = 6
Восстановленный глутатион, Ед. акт./г белка	2,39 ± 0,09	2,17 ± 0,05*	2,18 ± 0,06	2,19 ± 0,03	2,06 ± 0,05
Малоновый диальдегид, Ед. акт./г белка	178,9 ± 4,2	196,4 ± 3,9*	133,4 ± 5,5**	157,2 ± 4,3**	175,0 ± 3,4**
Диеновые конъюгаты, Ед. акт./г белка	96,2 ± 1,4	99,1 ± 1,3	91,4 ± 1,9**	91,2 ± 1,7**	90,0 ± 1,2**
Супероксиддисмутаза, Ед. акт./мг белка	71,0 ± 4,1	71,8 ± 4,8	61,4 ± 4,5	81,9 ± 5,3	69,0 ± 3,5
Глутатион-S-трансфераза, Ед. акт./г белка	333,7 ± 6,6	265,5 ± 10,8*	291,3 ± 5,3**	296,1 ± 5,9**	287,2 ± 7,6
Глутатионпероксидаза, Ед. акт./мг белка	1,32 ± 0,11	1,11 ± 0,02*	1,14 ± 0,04	1,19 ± 0,05	1,13 ± 0,07
Глутатионредуктаза, Ед. акт./г белка	64,9 ± 5,4	32,7 ± 2,6*	75,6 ± 13,1**	80,9 ± 3,5**	53,8 ± 4,8
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, Ед. акт./г белка	58,9 ± 5,9	58,7 ± 2,5	52,5 ± 2,0	50,8 ± 4,2	52,2 ± 5,4
Креатинкиназа, Ед. акт./г белка	273,3 ± 8,1	309,2 ± 7,4*	248,5 ± 7,8**	289,5 ± 7,6	267,0 ± 11,7**
Лактатдегидрогеназа, Ед. акт./г белка	25,4 ± 0,9	28,7 ± 0,9*	23,6 ± 1,9**	27,0 ± 1,7	23,3 ± 2,2**

Примечание. * – достоверно по сравнению с интактной группой (при $p \leq 0,05$; критерий Манна–Уитни); ** – достоверно по сравнению с группой без фармкоррекции (при $p \leq 0,05$; критерий Манна–Уитни)

верно снижалась на 7,7%, а концентрация МДА на 32,0% по сравнению с группой отравленных животных, не получавших фармакологическую коррекцию. Активность ГТ достоверно возрастала на 9,7% по сравнению с группой без фармкологической коррекции. Активность ГР по сравнению с группой без фармакологической коррекции возрастала в 2,3 раза ($p < 0,05$). Изучение активности ферментов энергетического обмена показало снижение активности креатинкиназы на 19,6% ($p < 0,05$) и ЛДГ на 17,7% ($p < 0,05$) по сравнению с группой крыс без фармакологической коррекции. По сравнению с интактной группой, в 1-й группе достоверных изменений выявлено не было.

Применение KSE-02 вызывало достоверное снижение в тканях головного мозга концентрации ДК на 7,9% по сравнению с группой без фармкологической коррекции. Также снижалась концентрация МДА на 19,9% ($p < 0,05$) по сравнению с группой животных без фармкологической коррекции. Активность ГТ достоверно увеличивалась по сравнению с группой без фармкологической коррекции на 11,5%. Активность ГР достоверно возрастала в 2,4 раза по сравнению с отравленными животными, не получавшими фармакологическую коррекцию. Исследование активности ферментов энергетического обмена не показало достоверных изменений активности креатинкиназы и ЛДГ по сравнению с группой экспериментальных животных без фармакологической коррекции. По сравнению с интактной группой, во 2-й группе достоверных изменений выявлено не было.

Применение БТШ 70 (3-я опытная группа) приводило к достоверному снижению концентрации ДК на 10,9% и концентрации МДА на 9,1% по сравнению с группой отравленных животных, не получавших фармакологическую коррекцию. Показатели активности креатинкиназы снижались на 13,6% ($p < 0,05$), ЛДГ – на 18,8% ($p < 0,05$) по сравнению с группой крыс без фармакологической коррекции. По сравнению с интактной группой, в 3-й группе достоверных изменений выявлено не было.

Таким образом, исследование показателей антиоксидантной системы в отдаленном периоде после острых тяжелых отравлений тиопенталом натрия показало нарушение гомеостаза антиоксидантной системы, которое проявилось в увеличении образования продуктов перекисного окисления липидов и дисбалансе ферментативного звена АОС. Также было выявлено

увеличение активности ферментов энергетического обмена, что может свидетельствовать об активации процессов гликолиза из-за энергетического дисбаланса [7, 10]. Применение препаратов фармакологической коррекции приводило к увеличению активности ферментов антиоксидантной защиты и снижению концентрации первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов. Это согласуется с данными литературы о стабилизации состояния антиоксидантной системы при фармакологической коррекции антиоксидантными препаратами при тяжелых отравлениях ксенобиотиками [5, 6, 18]. Снижение активности ферментов энергетического обмена во всех группах, получавших препараты фармакологической коррекции, до уровня интактной группы свидетельствует о восстановлении баланса между анаэробными и аэробными окислительными процессами [7].

Заключение

Главным звеном отдаленных последствий острого тяжелого отравления тиопенталом натрия является дисбаланс антиоксидантной системы и нарушение энергетического обмена. Вследствие интоксикации наступает сдвиг баланса между про- и антиоксидантной системами в тканях головного мозга отравленных животных в пользу первой. Причины нарушения этого равновесия связаны не только с активацией свободно-радикальных процессов, но и со снижением тканевого уровня восстановленного глутатиона и угнетением активности антиоксидантных ферментов, т.е. снижением возможностей антирадикальной защиты. Также наблюдается увеличение активности анаэробных ферментов энергетического обмена, что может свидетельствовать об угнетении процессов окислительного фосфорилирования и усилении процессов гликолиза.

Применение препаратов фармакологической коррекции снижает выявленный дисбаланс за счет активации ферментов антиоксидантной системы, снижения активности свободно-радикального окисления и нормализации энергетического обмена.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисевич С.Н., Вергун О.М., Шмигельский А.А. Лабораторная диагностика острых отравлений барбитуратами. *Здравоохранение (Минск)*. 2011; 4: 52-5.
2. Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Минаева Л.В., Швецов А., Степанов С.В., Лапина Н.В., Бонитенко Е.Ю. Сигнальная функция активных форм кислорода при интоксикации тиопенталом натрия. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2014; 16(5-4): 1376-9.
3. Швецов А.В., Дюжикова Н.А., Савенко Ю.Н., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А. Влияние экспериментальной комы на экспрессию белка bcl-2 и каспаз-3,9 в мозге крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015; 160(8): 178-81.
4. Батоцыренова Е.Г., Кострова Т.А., Жиляева Е.Х., Кашуро В.А. Изменение показателей антиоксидантной системы при остром тяжелом отравлении тиопенталом натрия в отдаленный период в условиях десинхроноза: В сборнике: *Окислительный стресс в психиатрии и неврологии Всероссийская конференция с международным участием*. 2016; 19-20.
5. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов*:* Автореф. дисс. … д-ра мед. наук. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2009.
6. Кашуро В.А., Глушков С.И., Куценко С.А., Карпищенко А.И., Новикова Т.М., Глушкова Т.И. Коррекция цитотоксических эффектов действия циклофосфана и состояния системы глутатиона. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова*. 2004; 5(3): 62-7.
7. Кашуро В.А., Долго-Сабуров В.Б., Башарин В.А., Бонитенко Е.Ю., Лапина Н.В. Некоторые механизмы нарушения биоэнергетики и оптимизация подходов к их фармакотерапии. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2010; 11(2): 611-34.
8. Кострова Т.А., Батоцыренова Е.Г., Кашуро В.А., Жиляева Е.Х. Изменение активности Na, K-АТФазы при остром тяжелом отравлении нейротоксикантами. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(S): 123.
9. Гончарова Т.А. Особенности ферментативного звена клеточного энергетического обмена при внебольничной пневмонии у детей с перинатальным поражением ЦНС. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2017; 21(3): 14.
10. Проскурякова М.В., Карпунина Л.В., Сметанина М.Д., Малинин М.Л. Влияние лектина бацилл на активность креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови самцов крыс при различных стрессовых факторах. *Аграрный научный журнал*. 2015; 10: 14-6.
11. Батоцыренова Е.Г., Краснов К.А., Кострова Т.А., Жиляева Е.Х., Кашуро В.А., Степанов С.В. Фармакотерапия нарушений энергетического обмена и антиоксидантной системы при десинхронозе. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(S): 25.
12. Батоцыренова Е.Г. Влияние эндогенных и экзогенных модификаторов на активность Na+, K+-АТФазы*:* Дисс. … канд. биол. наук. Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова; 2005.

13. Бонитенко Е.Ю., Головко А.И., Башарин В.А., Иванов М.Б., Петров А.Н., Макарова Н.В. Алгоритм экспериментального моделирования токсической комы у крыс. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2010; 11:718-35.
14. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959; 82: 1: 70-7.
15. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот**.** В кн. *Современные методы в биохимии.* М.: Медицина; 1977: 63-4.
16. Uchiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*. 1978; 86(1): 271-8.
17. Habig W.H., Jakoby W.B. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods in Enzymology*. 1981; 77: 398-405.
18. Бажанова Е.Д., Анисимов В.Н., Суханов Д.С., Теплый Д.Л. Сравнительное исследование влияния препаратов, улучшающих метаболизм головного мозга (ангиоген, цитофлавин), на процессы апоптоза нейронов и функции коры мозга при старении в эксперименте. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2015; 78(2): 3-9.

REFERENCES

1. Borisevich, S.N., Vergun, OM, Shmielskiy, A.A. *Laboratory diagnosis of acute barbiturate poisoning. Zdravookhranenie (Minsk)*. 2011; 4: 52-5.
2. Batotsyrenova EG, Kashuro V.A., Minaeva L.V., Shvetsov A., Stepanov S.V., Lapina N.V., Bonitenko E.Yu. The signal function of reactive oxygen species when intoxicated with sodium thiopental. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk*. 2014; 16(5-4): 1376-9. (in Russian)
3. Shvetsov A.V., Dyuzhikova N.A., Savenko Yu.N., Batotsyrenova E.G., Kashuro V.A. The effect of experimental coma on bcl-2 and caspase-3.9 protein expression in rat brain. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2015;160(8):178-81. (in Russian)
4. Batotsyrenova E.G., Kostrova T.A., Zhilyaeva E.Kh., Kashuro V.A. Changes in the indices of the antioxidant system in case of acute severe sodium thiopental poisoning in the remote period under conditions of desynchronosis: In the collection: *In the collection: Oxidative stress in psychiatry and neurology. All-Russian conference with international participation.V sbornike: Okislitel'nyy stress v psikhiatrii i nevrologii [Vserossiyskaya konferentsiya s mezhdunarodnym uchastiyem]*. 2016;19-20. (in Russian)
5. Kashuro V.A. *Pathogenetic and diagnostic value of the glutathione system in the assessment of the cytotoxic effect of anticancer drugs [Patogeneticheskoye i diagnosticheskoye znacheniye sistemy glutationa v otsenke tsitotoksicheskogo deystviya protivoopukholevykh preparatov]: Avtoref. diss. ... d-ra med. nauk. Sankt-Peterburg: Voyenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova*; 2009.
6. Kashuro V.A., Glushkov S.I., Kutsenko S.A., Karpishchenko A.I., Novikova T.M., Glushkova T.I. Correction of the cytotoxic effects of cyclophosphane and the state of the glutathione system. *Vestnik Sankt-Peterburgskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii im. I.I. Mechnikova*. 2004; 5(3): 62-7. (in Russian)
7. Kashuro V.A., Dolgo-Saburov V.B., Basharin V.A., Bonitenko E.Yu., Lapina N.V. Some mechanisms of violation of bioenergy and optimization of approaches to their pharmacotherapy. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2010; 11(2): 611-34. (in Russian)
8. Kostrova, T.A., Batotsyrenova, E.G., Kashuro, V.A., Zhilyaeva, E.Kh. Changes in the activity of Na, K-ATPase in acute severe neurotoxicant poisoning. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018; 81(S): 123. (in Russian)
9. Goncharova T.A. Features of the enzymatic link of cellular energy metabolism in community-acquired pneumonia in children with perinatal CNS damage. *Vestnik gigiyeny i epidemiologii*. 2017; 21(3): 14. (in Russian)
10. Proskuryakova, MV, Karpunina, LV, Smetanina, MD, Malinin, M.L. The effect of lectin bacilli on the activity of creatine kinase and lactate dehydrogenase in the serum of male rats with various stress factors. *Agrarnyy nauchnyy zhurnal*. 2015; 10: 14-16. (in Russian)
11. Batotsyrenova EG, Krasnov KA, Kostrova T.A., Zhilyaeva E.Kh., Kashuro V.A., Stepanov S.V. Pharmacotherapy of disorders of energy metabolism and antioxidant system with desynchronosis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2018; 81(S): 25. (in Russian)
12. Batotsyrenova E.G. Effect of endogenous and exogenous modifiers on the activity of Na +, K + -ATPases [Vliyaniye endogennykh i ekzogennykh modifikatorov na aktivnost' Na+, K+-ATFazy]: Diss. … kand. biol. nauk. Sankt-Peterburg: Voyenno-meditsinskaya akademiya im. S.M. Kirova; 2005.
13. Bonitenko E.Yu., Golovko A.I., Basharin V.A., Ivanov M.B., Petrov A.H., Makarova N.V. Algorithm of experimental modelling of the toxic coma at rats. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. 2010; 11: 718-35. (in Russian)
14. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1959; 82(1): 70-7.
15. Stalnaya I.D. Method for determination of diene conjugation of unsaturated higher fatty acids. *Ed.: Modern methods in biochemistry [Sovremennyye metody v biokhimii]*. Moscow: Izdatelstvo Medicine. 1977; 63-4. (in Russian)
16. Uchiyama M., Michara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analytical Biochemistry*. 1978; 86(1): 271-8.
17. Habig W.H., Jakoby W.B. Assay for differentiation of glutathione S-transferases. *Methods in Enzymology*. 1981; 77: 398-405.
18. Bazhanova E.D., Anisimov V.N., Sukhanov D.S., Teplyy D.L. A comparative study of the effect of drugs that improve brain metabolism (angiogen, cytoflavin) on neuronal apoptosis and the function of the cerebral cortex during aging in the experiment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2015; 78(2): 3-9. (in Russian)

Поступила 22 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Рахманов Р.С., Сапожникова М.А., Разгулин С.А.

ОЦЕНКА ГЕНДЕРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА МАКРОНУТРИЕНТОВ У СПОРТСМЕНОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 603005, г. Нижний Новгород

Оценены биохимические показатели белкового, жирового и углеводного обменов у спортсменов 19,4 ± 0,8 лет, занимающихся академической греблей, при средних и тяжелых физических нагрузках. Критерием нагрузок была частота сердечных сокращений. Группой сравнения (n = 30) были здоровые студенты 19,5 ± 1,9 лет (p = 0,376)., Спортсмены составили группу из 27 мужчин и 26 женщин. При средних физических нагрузках у спортсменов активность процессов энергообеспечения была выше, чем у студентов. В белковом обмене преобладали катаболические процессы, что подтверждалось повышением уровня мочевины и свидетельствовало о недостаточном восстановлении организма спортсменов после нагрузок. Тяжелые нагрузки влияли на липидный и углеводный обмены. Повышались липопротеиды низкой и снижались – высокой плотности (более значимо у женщин). Возрастал уровень глюкозы у лиц с пониженным инсулином. Лактат нарастал, как и у лиц с повышенным . При увеличении объема нагрузок у шестой части женщин уровень глюкозы снижался, более значимо снижался уровень инсулина. При продолжительных тренировках инсулин нормализовался, но в женской группе доля лиц с низким инсулином была больше. Лактат более значимо увеличивался в мужской группе. Несмотря на период отдыха после нагрузок, у значительной части мужчин и женщин не происходила нормализация обмена макронутриентов, что, вероятно, свидетельствовало о их неадекватности для организма.

Ключевые слова: *спортсмены; гендерные группы; физические нагрузки; метаболизм белков; жиров и углеводов.*

Для цитирования: Рахманов Р.С., Сапожникова М.А., Разгулин С.А. Оценка гендерных особенностей метаболизма макронутриентов у спортсменов при различных по степени тяжести физических нагрузках. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(3): 436-443.

Для корреспонденции: *Рахманов Рофаиль Салыхович*, доктор мед. наук, профессор кафедры гигиены ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603005, г. Нижний Новгород. E-mail: raf53@mail.ru

Rakhmanov R.S., Sapozhnikova M.A., Razgulin S.A.

EVALUATION OF THE GENDER FEATURES OF THE METABOLISM OF MACRONUTRIENTS IN ATHLETES WITH DIFFERENT PHYSICAL LOADS

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Biochemical indices of protein, fat and carbohydrate metabolism in athletes aged of 19.4 ± 0.8 years, engaged in academic rowing, with medium and heavy physical loads were evaluated. The criterion for the load was heart rate. The comparison group (n = 30) were healthy students aged of 19.5 ± 1.9 years (p = 0.376). Among the athletes, 27 people were male and 26 were in the female groups. With average physical activity among athletes, the activity of energy supply processes was higher than that of students. Catabolic processes prevailed in the protein metabolism, which was confirmed by an increase in the level of urea and testified to the insufficient recovery of the body of athletes after exercise. Heavy loads affected on lipid and carbohydrate exchanges. Low lipoproteins increased and decreased - high density (more significantly in women). The level of glucose, the proportion of people with low insulin, increased. Lactate increased, as did the proportion of individuals with elevated levels. With the increase in the volume of loads in the sixth part of women, the glucose level decreased, the level of insulin decreased more significantly. During prolonged training, insulin returned to normal, but in the female group the proportion of people with low insulin was greater. Lactate increased

more significantly in the male group. Despite a period of rest after exercise, a significant proportion of males and females did not normalize the exchange of macronutrients, which probably indicated their inadequacy for the organism.

K e y w o r d s : *athletes; gender groups; exercise; protein metabolism; fat and carbohydrates.*

For citation: Rakhmanov R.S., Sapozhnikova M.A., Razgulin S.A. Evaluation of the gender features of the metabolism of macronutrients in athletes with different physical loads. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 436-443. (In Russian).

For correspondence: *Rofail S. Rakhmanov*, MD, Ph.D., DSci., Professor, Department of Hygiene, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation. E-mail: raf53@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

В процессе производственной деятельности человек подвергается влиянию различных вредных факторов химической, физической, биологической природы, что приводит к снижению работоспособности и к возникновению различных профессиональных заболеваний. К таким вредным производственным психофизиологическим факторам относится, в частности физическая (мышечная) нагрузка [1].

Исследования ряда авторов показывают, что интенсивные мышечные нагрузки и перегрузки часто приводят к утомлению, перенапряжению и оказывают неблагоприятное воздействие на организм человека, приводя к серьезным нарушениям в работе органов и систем. Практически все исследователи изучали влияние нагрузок непосредственно в нагрузочный или ранний восстановительный периоды [1–3]. Однако в случае отклонений от нормы период после отдыха (12–16 ч после нагрузки) может рассматриваться как остаточное недовосстановление – донозологический признак нарушения здоровья [4–6].

Цель работы – оценить метаболизм белков, жиров и углеводов у спортсменов мужского и женского пола при влиянии средних и тяжелых физических нагрузок.

Материал и методы

Объектом исследования были спортсмены, занимающиеся циклическим видом спорта – академической греблей (n = 106), а также студенты 1–2-го курсов медицинского института (n = 30). Спортсмены и студенты участвовали в исследованиях на основе добровольного информированного согласия.

Обследование спортсменов Нижегородской областной детско-юношеской спортивной школы олимпийского резерва провели в условиях средних (n = 53) и тяжелых (n = 53) физических нагрузок (СФН и ТФН), мужчин (27), женщин (26), в возрасте 19,4 ± 0,8 лет. Все спортсмены соответствовали уровню спортивной квалификации – мастера спорта и разрядники.

Студенты 19,5 ± 1,9 лет (p = 0,376), составили группу сравнения. Отбирались студенты, прошедшие осмотр терапевта и не имеющие патологии. Они занимались обычной учебной деятельностью, в режиме дня тяжелые нагрузки отсутствовали. Занятия по физической культуре проводись один раз в неделю по 1,5 ч.

Критериями оценки интенсивности физической нагрузки являлась частота сердечных сокращений (ЧСС): средние – 130 уд в 1 мин, тяжелые – 130–170 уд в 1 мин [7, 8]. При работе на тренажере ЧСС определяли методом пульсометрии нагрудным кардиодатчиком Polar (Финляндия), при работе на гребном канале – индивидуальными пульсометрами Polar M400 HR (Финляндия).

Отбор проб крови проводили на следующее утро натощак посредством венепункции локтевой вены. Обработка крови – стандартными методами. При этом исходили из того положения, что после периода отдыха длительностью 14–16 ч, что соответствовало отставленному периоду восстановления, при котором биохимические показатели после нагрузки должны возвращаться к исходным величинам [9, 10]. Выход метаболических показателей спортсменов за пределы нормы в этот период

Таблица 1

Профили маркёров белкового, жирового и углеводного обмена у спортсменов при средних физических нагрузках, *M* ± *m*; *Me* (Q25–75)

Показатель	Референтные границы	Группа и период наблюдения						p^1	p^2	p^3
		группа сравнения		спортсмены						
				исходное состояние		через 1 мес занятий				
		M ± *m*	*Me* (Q25–75)	*M* ± *m*	*Me* (Q25–75)	*M* ± *m*	*Me* (Q25–75)			
Общий белок, г/л	65–85	80,96 ± 1,16	82,0 (77,0; 85,0)	81,0 ± 0,9	81,0 (77,0; 85,0)	82,0 ± 0,94	81,0 (77,0; 85,5)	0,979	0,362	0,444
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	5,35 ± 0,22	5,45 (4,7; 6,1)	5,2 ± 0,3	5,4 (4,5; 6,1)	5,53 ± 0,23	5,7 (4,6; 6,15)	0,730	0,272	0,385
Креатинин, мкмоль/л:										
мужчины	61–115	100,46 ± 2,19	98,55 (95,0; 106,2)	102,0 ± 2,1	101,0 (97,0; 112,0)	104,85 ± 1,68	105,4 (98,1; 112,0)	0,639	0,066	0,294
женщины	53–97	93,75 ± 2,93	95,0 (86,65; 98,7)	96,1 ± 3,4	96,0 (91,0; 104,5)	96,85 ± 2,37	96,2 (91,0; 104,0)	0,642	0,196	0,857
Мочевая кислота, мкмоль/л:										
мужчины	202–416	341,44 ± 14,76	366,0 (303,0; 369,5)	332,2 ± 18,0	336,0 (302,0; 380,0)	374,48 ± 19,09	366,0 (308,0; 385,0)	0,730	0,221	0,113
женщины	142–339	211,25 ± 12,1	209,5 (176,0; 249,0)	265,8 ± 12,1	260,0 (203,0; 284,0)	227,91 ± 10,98	239,0 (183,0; 253,0)	0,005	0,188	0,025
Холестерин общий, ммоль/л	3,0–5,2	3,6 ± 0,4	3,2 (2,66; 4,65)	4,25 ± 0,3	4,0 (3,8; 4,7)	3,72 ± 0,1	3,8 (3,25; 4,0)	0,197	0,617	0,097
ХС-ЛПНП, ммоль/л:										
мужчины	до 3,37	2,15 ± 0,23	2,1 (1,48; 2,94)	2,0 ± 0,2	1,8 (1,5; 2,65)	1,98 ± 0,17	1,75 (1,4; 2,57)	0,640	0,523	0,940
женщины	до 2,85	1,98 ± 0,18	1,93 (1,55; 2,4)	1,9 ± 0,1	1,8 (1,6; 2,0)	1,92 ± 0,12	1,9 (1,6; 2,1)	0,675	0,771	0,899
Триглицериды, ммоль/л	0,15–1,71	0,59 ± 0,032	0,61 (0,44; 0,7)	0,62 ± 0,07	0,8 (0,47; 0,7)	0,66 ± 0,04	0,62 (0,49; 0,7)	0,756	0,209	0,621
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	4,3 ± 0,3	3,9 (3,53; 5,15)	4,5 ± 0,14	4,5 (4,2; 4,8)	4,62 ± 0,08	4,6 (4,3; 4,8)	0,495	0,102	0,458
Инсулин, мкЕД/л	6,5–9,3	8,2 ± 0,2	7,5 (7,05; 7,99)	6,2 ± 1,07	6,0 (4,5; 11,0)	9,32 ± 1,45	6,0 (4,0; 11,5)	0,167	0,526	0,086
Лактат, ммоль/л	0,63–2,44	1,3±0,1	1,2 (1,13; 1,52)	1,34 ± 0,14	1,2 (1,0; 1,9)	1,53 ± 0,11	1,3 (1,1; 1,9)	0,843	0,095	0,288

Примечание. p^1 – достоверность различий показателей у лиц группы сравнения и у спортсменов в исходном состоянии; p^2 – достоверность различий показателей у лиц группы сравнения и у спортсменов через 1 мес наблюдения; p^3 – достоверность различий показателей у спортсменов в исходном состоянии и через 1 мес тренировок.

Таблица 2

Профили маркёров белкового, жирового и углеводного обмена у спортсменов при тяжёлых физических нагрузках, *M* ± *m*; *Me* (Q25–75)

Показатель	Референтные границы	Средние физические нагрузки		Тяжёлые физические нагрузки, период наблюдения: через 2 нед		Тяжёлые физические нагрузки, период наблюдения: через 1 мес		p^1	p^2	p^3
		M ± *m*	*Me* (Q25–75)	*M* ± *m*	*Me* (Q25–75)	*M* ± *m*	*Me* (Q25–75)			
Общий белок, г/л	65–85	82,0 ± 0,94	82,0 (77,0; 85,0)	81,51 ± 1,02	81,0 (77,0; 86,5)	80,33 ± 0,96	81,0 (77,0; 86,5)	0,461	0,08	0,118
Мочевина, ммоль/л	2,5–8,3	5,53 ± 0,23	5,7 (4,6; 6,15)	5,23 ± 0,29	5,0 (4,15; 5,8)	6,04 ± 0,28	5,8 (4,8; 6,85)	0,121	0,044	0,09
Креатинин, мкмоль/л:										
мужчины	61–115	104,85 ± 1,68	105,4 (98,1; 112,0)	101,4 ± 1,91	101,5 (94,2; 106,0)	103,91 ± 2,14	102,85 (95,0; 112,0)	0,086	0,307	0,194
женщины	53–97	96,85 ± 2,37	96,2 (91,0; 104,0)	94,46 ± 2,4	97,0 (85,6; 100,1)	96,44 ± 2,4	95,1 (88,0; 101,7)	0,143	0,335	0,324
Мочевая кислота, мкмоль/л:										
мужчины	202–416	374,48 ± 19,09	366,0 (308,0; 385,0)	355,29 ± 12,71	343,0 (315,0; 374,5)	343,29 ± 11,05	348,0 (301,5; 366,0)	0,136	0,084	0,118
женщины	142–339	227,91 ± 10,98	239,0 (183,0; 253,0)	274,74 ± 10,57	276,0 (242,0; 293,0)	227,74 ± 12,41	228,0 (194,0; 248,0)	0,001	0,368	0,001
ХС-ЛПВП, ммоль/л:										
мужчины	от 1,42	1,48 ± 0,09	1,5 (1,1; 1,8)	1,43 ± 0,07	1,4 (1,1; 1,7)	1,41 ± 0,08	1,4 (1,2; 1,7)	0,354	0,111	0,208
женщины	от 1,68	1,47 ± 0,05	1,5 (1,3; 1,6)	1,66 ± 0,06	1,6 (1,4; 1,8)	1,46 ± 0,06	1,4 (1,4; 1,5)	0,001	0,397	0,001
Холестерин общий,	3–5,2	3,72 ± 0,1	3,8 (3,25; 4,0)	4,01 ± 0,12	3,8 (3,5; 4,4)	3,92 ± 0,13	3,9 (3,35; 4,4)	0,008	0,091	0,17
ХС-ЛПНП, ммоль/л:										
мужчины	до 3,37	1,98 ± 0,17	1,75 (1,4; 2,57)	2,24 ± 0,2	1,91 (1,7; 2,8)	1,98 ± 0,16	2,08 (1,4; 2,6)	0,076	0,467	0,114
женщины	до 2,85	1,92 ± 0,12	1,9 (1,6; 2,1)	2,13 ± 0,13	2,1 (1,87; 2,5)	2,33 ± 0,15	2,2 (1,8; 2,6)	0,04	0,01	0,146
Триглицериды, ммоль/л	0,15–1,71	0,66 ± 0,04	0,62 (0,49; 0,7)	0,61 ± 0,05	0,51 (0,4; 0,66)	0,73 ± 0,05	0,68 (0,51; 0,82)	0,122	0,082	0,003
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,4	4,62 ± 0,08	4,6 (4,3; 4,8)	4,48 ± 0,08	4,5 (4,1; 4,7)	4,79 ± 0,07	4,7 (4,5; 5,1)	0,252	0,027	0,001
Инсулин, мкЕД/л	6,5–9,3	9,32 ± 1,45	6,0 (4,0; 11,5)	7,59 ± 0,85	6,0 (5,0; 9,0)	9,2 ± 0,94	8,5 (4,5; 12,0)	0,288	0,186	0,008
Лактат, ммоль/л	0,63–2,44	1,53 ± 0,11	1,3 (1,1; 1,9)	1,93 ± 0,15	1,71 (1,3; 2,26)	2,03 ± 0,14	1,9 (1,25; 2,4)	0,005	0,001	0,198

Примечание. p^1 – достоверность различий показателей в периоды СФН и ТФН через 2 нед тренировок; p^2 – достоверность различий показателей СФН и ТФН через 1 мес тренировок; p^3 – достоверность различий показателей ТФН, полученных через 2 нед и 1 мес тренировок.

расценивался как отражение отставленного постнагрузочного недовосстановления.

В первой серии исследований проводили отбор проб крови в исходном состоянии и через 1 мес тренировок по программе СФН (в течение 3 нед до начала обследований спортсмены не принимали никаких препаратов и биодобавок); во второй – трехкратно: первое – при СФН, второе и третье – соответственно через 2 и 4 нед – при ТФН.

Для оценки состояния белкового обмена в крови определяли общий белок, креатинин, мочевину и мочевую кислоту. Состояние жирового обмена оценивали по уровням общего холестерина (ОХ), липопротеидам высокой (ХС-ЛПВП) и низкой (ХС-ЛПНП) плотности, триглицеридов. Для оценки углеводного обмена определяли глюкозу, лактат и инсулин.

Уровень общего белка (ОБ) устанавливали колориметрическим методом по конечной точке с биуретовым реактивом. Мочевину (М) определяли уреазо-салицилат-гипохлоритным методом с помощью реакции Бертлота по конечной точке; мочевую кислоту (МК) – энзиматическим методом с помощью реакции Триндера по конечной точке; креатинин (КР) – с помощью псевдокинетического метода Яффе. Для изучения вышеперечисленных метаболитов использовались наборы реагентов «Ольвекс диагностикум» (Россия).

ОХ и триглицериды определяли при помощи реакции Триндера по конечной точке; ХС-ЛПВП и ХС-ЛПНП – по конечной точке с осаждением. Уровни липидов и липопротеинов оценивали по классификации, предложенной экспертными группами Национальной образовательной программы по холестерину [11].

Глюкоза исследовалась в реакции Триндера с глюкозооксидазой по конечной точке с набором реагентов «Ольвекс диагностикум» (Россия), инсулин – с помощью набора реагентов Accu – Bind Elisa Microwells INSULIN, «Monobind Inc.» (USA), лактат – колориметрическим ферментативным методом с помощью набора реагентов Lactat FS, «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась общепринятыми методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы «Microsoft Excel 2007» с надстройкой «Attestat».

Результаты и обсуждение

При СФН показатели, характеризующие белковый, жировой и углеводный обмены в группах спортсменов и студентов (как в исходном состоянии, так и в конце наблюдения) достоверно не различались, за исключением МК у женщин, уровень которой был выше на 25,8% в начале периода, затем разница нивелировалась.

Вместе с тем, некоторые различия по сравнению с студентами установлены. Например, медианы КР и глюкозы, границы 25–75 квартилей в обеих гендерных группах и в исходном состоянии, и в конце наблюдения были выше, чем в группе студентов. Такое же явление было и по уровню МК в группе женщин; в группе мужчин различия выявлялись на заключительном этапе обследования. Медианы ХС-ЛПНП в обеих группах спортсменов на каждом этапе обследования были ниже, а квартили – у́же; инсулина, соответственно ниже и шире; лактата – квартили шире (табл. 1). Различий в показателях обмена по гендерным группам спортсменов не установлено.

По индивидуальным показателям в гендерных группах спортсменов выявлялись лица с низким и высоким содержанием инсулина. У студентов такого явления не было определено. Уровень лактата крови был в пределах нормы, различий в сравниваемых группах и на этапах наблюдения не было определено. У спортсменов по этапам наблюдения определялась незначительная доля лиц с повышенным уровнем лактата.

При ТФН показатели белкового обмена были в пределах нормы (табл. 2). В целом по обеим группам отмечена тенденция к снижению уровня ОБ и достоверный рост мочевины на 9,2%. Достоверных различий в уровнях ОБ, мочевины, креатинина в гендерных подгруппах по этапам наблюдения не выявили.

В группе мужчин медиана МК с началом и в конце ТФН были ниже, квартили уже, чем при СФН. У женщин в начале ТФН медиана выше, квартили выше и уже, в конце наблюдения, как и у мужчин, медиана ниже, квартили у́же.

В подгруппе женщин на начальном этапе ТФН уровень мочевой кислоты был достоверно выше, чем на этапе СФН,– на 29%. Это обусловлено тем, что у 13% обследованных лиц уровень МК превышал норму. Через 2 нед у 4,3% женщин он оставался повышенным, а у 13% – пониженным.

Уровень ОХ был в пределах нормы, с началом более значимых тренировок достоверно возрос на 7,8%, в конце наблюдения – достоверно от величины при СФН не различался. При СФН доля лиц с высоким уровнем ОХ составляла всего 2,2%, через 2 нед ТФН – 6,7%, еще через 2 нед – 8,8%.

ХС-ЛПВП в мужской подгруппе не изменялся, средняя величина была в пределах нормы. Однако доля лиц с пониженным холестерином высокой плотности увеличилась с 40,9 до 54,5–59,1%. В женской подгруппе среднее значение ХС-ЛПВП только в начале ТФН приближалось к нижней границе нормы, увеличиваясь относительно данных при СФН на 12,9%. На первом и третьем этапах средние значения были ниже нормы. Пониженный ХС-ЛПВП по этапам наблюдения регистрировали у 73,9, 56,5 и 78,3% обследованных. ХС-ЛПНП в обеих гендерных подгруппах был в пределах нормы. В мужской подгруппе он по этапам наблюдения достоверно не менялся, но медианы при ТФН были выше, хотя ширина квартилей оставалась равной. В женской группе на втором и третьем этапах ХС-ЛПНП оказался выше, соответственно на 10,9 и 21,4%; медианы были выше, квартили – выше. Доли с повышенным ХС-ЛПНП по этапам наблюдения достигали, соответственно 13; 30,4 и 34,8%. ТГ были в норме, достоверно относительно величины при СФН не изменялись.

ТФН привели к росту в пределах референтных границ глюкозы крови: к концу месячных тренировок он был выше на 3,4%. В мужской группе он был в пределах нормы, в женской с началом ТФН у 15,4% был снижен, но к концу наблюдения восстановился до нормы, у всех – 100%.

Уровень инсулина по этапам наблюдения достоверно не менялся, но в начале и в конце наблюдения был в пределах верхней границы нормы. Регистрировали разнонаправленные реакции у спортсменов. Так, при СФН у 34,1% он был выше и у 52,3% – ниже нормы. Через 2 нед при ТФН повышенный инсулин определяли у 25%, пониженный – у 72,7%; еще через 2 нед – высокий у 40,1%, низкий у 46,3%. С началом ТФН у 63% мужчин и 73% женщин он был ниже нормы, а, соответственно, у 29,6% мужчин и 27,0% женщин – выше нормы. Через 1 мес таких тренировок в мужской группе у 37,0% был ниже, у 37,0% – выше и у 26,0% – в норме. В женской группе, соответственно, у 46,2, 38,5 и 15,3%.

Уровень лактата в крови был в пределах нормы, однако с началом более значимых тренировок он стал увеличиваться и был на каждом этапе достоверно выше, чем при СФН, соответственно, на 26,1 и 32,7% (в целом по группе наблюдения). Если при СФН его уровень, превышающий верхнюю границу нормы, регистрировался у 11,1% спортсменов, то через 2 нед ТФН – у 24,4%, еще через 2 нед – у 26,7%. В гендерных группах были некоторые различия. У мужчин доля лиц с превышающим границу нормы уровнем росла с 11,1 до 25,9 и до 34,6%; в женской, соответственно, с 3,8 до 11,5 и до 19,2%.

Заключение

Анализируя полученные результаты можно полагать, что при средних физических нагрузках у спортсменов активность процессов энергообеспечения была выше, чем у студентов. В белковом обмене наблюдалось преобладание катаболических процессов, что подтверждалось повышением уровня мочевины. Повышение уровня мочевины может свидетельствовать о недостаточном восстановлении организма спортсменов после нагрузок.

Жиры и продукты их расщепления, поступающие в ткани из жировых депо, путем сложных превращений окислялись, являясь источником энергии. При этом образовывались продукты расщепления жира – кетоновые тела, используемые в качестве энергетического материала. Образование кетоновых тел в печени шло особенно интенсивно при уменьшении в ней запасов гликогена. В связи с активацией использования липидов организма происходили негативные изменения в липидном профиле спортсменов: ХС-ЛПНП повышался,

а ХС-ЛПВП снижался. При этом негативные изменения сильнее были выражены у женщин, ХС-ЛПВП был снижен у гендерных групп одинаково.

Углеводный обмен при ТФН характеризовался ростом глюкозы, в начале таких тренировок – доли лиц с пониженным уровнем инсулина. Лактат нарастал в целом, как и доли лиц с повышенным его уровнем. При увеличении объема нагрузок у шестой части женщин уровень глюкозы снижался, более значимо снижался уровень инсулина. При продолжительных тренировках инсулин нормализовался, но в женской группе доля лиц с низким инсулином была больше. Лактат более значимо увеличивался в мужской группе.

Таким образом, несмотря на период отдыха после нагрузок, у значительной доли лиц мужского и женского пола не происходила нормализация обмена макронутриентов, что, вероятно, свидетельствовало о их неадекватности для организма.

Выводы

1. Средние нагрузки сопровождались биохимическими изменениями в пределах референтных границ. Данные, характеризующие белковый, липидный и углеводный обмены у спортсменов, свидетельствовали о большей активности процессов энергообеспечения по сравнению со студентами. По показателю белкового обмена (МК) более выраженные изменения были у женщин.
2. Реакция организма спортсменок на нагрузку была более значима, чем у спортсменов: рост мочевины на 9,2% ($p = 0,044$) и мочевой кислоты на 20,5% ($p = 0,001$); ХС-ЛПВП в границе ниже нормы и доля лиц с такими значениями – 78,3 против 59,1% у мужчин; рост ХС-ЛПНП на 21,4% (у мужчин – без динамики), более значимые изменения глюкозы, инсулина.
3. Выявление лиц с отклонениями в обмене макронутриентов после периода отдыха свидетельствовало о неадекватности нагрузок для ряда спортсменов. Сердечно-сосудистый риск (по показателям липидного обмена) в группе женщин более высок, чем в мужской.

ЛИТЕРАТУРА

1. МР 2.2.9.2128-06. Комплексная профилактика развития перенапряжения и профессиональных заболеваний спины у работников физического труда. *Бюллетень нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора*. 2006; 4(26).
2. Матюхин В.В., Бухтияров И.В., Юшкова О.И., Шардакова Э.Ф. и др. Роль физиологии труда в сохранении работоспособности и здоровья у работников различных видов трудовой деятельности. Достижения и перспективы развития. *Медицина труда и промышленная экология.* 2013; (6): 19-24.
3. Taylor K.L. Monitoring neuromuscular fatigue in high performance athletes: theses for the title of doctor of philosophy. *Perth*, 2012. 191 p. Режим доступа: http: //ro.ecu.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1582&context=theses (дата обращения 10.08.2019).
4. Лю Ю.Ц. Оперативная коррекция тренировочных нагрузок дзюдоистов на основе он-лайн мониторинга сердечного ритма. *Физическое воспитание студентов.* 2015; (2); 13-21. orcid.org/0000-0002-4041-9637.
5. Похачевский А.Л., Комиссаров Е.Л., Фомичев А.В. Глушков С.А., Воробьев А.Н. Прогноз и профилактика нарушений сердечного ритма при физической нагрузке. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.* 2016; 139 (9): 151-5.
6. Терзи М. С. Физиологическое обоснование концепции оптимизации технологии функциональной подготовки единоборцев разных квалификаций (на примере тхэквондо). *Человек. Спорт. Медицина.* 2014; 14 (1); 113-8.
7. Дубровский В.И. *Спортивная медицина*. М.: ВЛАДОС; 2002.
8. Янсен П. *ЧСС, лактат и тренировки на выносливость*. Пер. с англ. Мурманск: Тулома, 2006.
9. Солодков А.С. Особенности утомления и восстановления спортсменов. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта.* 2013; 100 (6): 130-43.
10. Тамбовцева Р.В. Динамика биохимических процессов в период восстановления после мышечной работы. В кн.: *Всеросс. науч. конф. «Вопр. функциональной подготовки в спорте высших достижений».* Омск: 2013; 124-130.
11. Caudill S.P., Smith S.J., Cooper G.R. [et al.]. Adequacy of NCEP recommendations for total cholesterol, triglycerides, HDLC and LDLC measurements. *Clin. Chem.,* 1998; 44: 1063-6.

REFERENCES

1. MR 2.2.9.2128-06. Comprehensive prevention of the development of overstrain and occupational diseases of the back in manual workers. *Byulleten' normativnykh i metodicheskikh dokumentov Gossanepidnadzora*. 2006; 4(26). (in Russian)

2. Matyukhin V.V., Bukhtiyarov I.V., Yushkova O.I., Shardakova E.F. etall. The role of the physiology of labor in maintaining working capacity and health among workers of various types of labor activity. Achievements and development prospects. *Medicina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2013; (6): 19-24. (in Russian)
3. Taylor K.L. *Monitoring neuromuscular fatigue in high performance athletes: theses for the title of doctor of philosophy*. 2012. *Perth*. 191 s. URL: http://ro.ecu.edu.au/cgi/viewcontent.cgi?article=1582&context=theses (accessed 07.08.2019)
4. Lyu Y.C. Operational correction of judo training loads based on on-line heart rate monitoring. *Fizicheskoe vospitanie studentov*. 2015; (2); 13-21. (in Russian)
5. Pokhachevskii A.L., Komissarov E.L., Fomichev A.V. Glushkov S.A., Vorob'ev A.N. Prediction and prevention of heart rhythm disturbances during exercise. *Uchenye zapiski universiteta Lesgafta*. 2016; 139 (9): 151-5. (in Russian)
6. Terzi M. S. Physiological substantiation of the concept of optimizing the technology of functional training of martial artists of various qualifications (for example, taekwondo). *Chelovek. Sport. Medicina*. 2014; (1): 113-8. (in Russian)
7. Dubrovskiy V.I. *Sports medicine [Sportivnaya meditsina*]. Moscow. VLADOS; 2002: 512 s. (in Russian)
8. Yansen P. *Heart rate, lactate and endurance training[ChSS, Laktat I trenirovki na vynoslivost'*]. Per. from English. Murmansk. Tuloma; 2006. (in Russian)
9. Solodkov A.S. Features of fatigue and recovery of athletes. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*. 2013; 100 (6): 130-43. (in Russian)
10. Tambovceva R.V. Dynamics of biochemical processes during the recovery period after muscle work. Ed: *Vseross. nauch. konf. «Vopr. funktsional'noi podgotovki v sporte vysshikh dostizhenii»*. Omsk. 2013; 124-130. (in Russian)
11. Caudill S.P., Smith S.J., Cooper G.R. [et al.] Adequacy of NCEP recommendations for total cholesterol, triglycerides, HDLC and LDLC measurements. *Clin. Chem.,* 1998; 44: 1063-6.

Поступила 07 августа 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Юшин Ю.В., Подкопайло Р.В., Петрова Д.А., Егоров К.А., Трухин В.П.

ОБЗОР ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ ДЛЯ КУЛЬТИВАЦИИ РЕКОМБИНАНТНОЙ *ESCHERICHIA COLI*

Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактерийных препаратов» Федерального медико-биологического агентства, 198320, Санкт-Петербург, г. Красное село

Данная обзорная статья посвящена мировому опыту использования стандартизированных питательных сред, подходящих для эффективного культивирования рекомбинантной Escherichia coli с целью получения от культуры оптимальных объемов выхода целевого продукта. Кишечная палочка является универсальным организмом для синтеза белковой массы. Согласно устоявшейся технологии в бактериальную культуру посредством плазмид вводятся гены синтеза целевого белка, что позволяет осуществлять биологический синтез необходимых протеиновых молекул в промышленных объемах для последующего выделения необходимых в производстве ферментов. В мировой практике биотехнологии также разработаны эффективные системы для синтеза в E. coli рекомбинантных белков. Модифицированные культуры клеток используют при разработке вакцин, для синтеза иммобилизованных ферментов и решения многих других производственных задач. Условия культивирования оказывают немалое влияние на скорость роста колонии, ее качественные показатели, особенности протекания внутренних процессов и итоговое значение синтеза целевого белка. В связи с необходимостью столь точного прогноза результатов биотехнологического процесса для конкретных задач целесообразно использовать определенные питательные среды, тем самым снижая количество неизвестных факторов производства. В статье рассмотрен современный опыт применения наиболее распространенных и актуальных для биотехнологических производств питательных сред, их состав, методики приготовления и нормы расхода. Представлены результаты исследований зависимости эффективности синтеза молекул целевого пептида от количества определенных компонентов, входящих в состав сред. Обозначено влияние на синтез белка и колониальный рост некоторых физических факторов, сопутствующих процессам биотехнологического производства.

Ключевые слова: *Escherichia coli; питательные среды; LB; TB; SB; SOB; SOC; 2xYT; NZCYM.*

Для цитирования: Юшин Ю.В., Подкопайло Р.В., Петрова Д.А., Егоров К.А., Трухин В.П. Обзор питательных сред, используемых для культивации рекомбинантной *Escherichia coli. Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; 21(3): 444-453.

Для корреспонденции: *Юшин Юрий Владимирович*, ведущий специалист отдела науки и инноваций Департамента разработки и исследований ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России, 198320, Санкт-Петербург, г. Красное село. E-mail: y.v.yushin@spbniivs.ru

Yushin Yu.V., Podkopailo R.V., Petrova D.A., Egorov K.A., Trukhin V.P.

REVIEW OF NUTRIENT MEDIA USED FOR CULTIVATION OF RECOMBINANT *ESCHERICHIA COLI*

Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Sera of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, 198320, Russian Federation

This review article is devoted to the world experience of using standardized nutrient media suitable for the effective cultivation of recombinant Escherichia coli in order to obtain the optimum yield from the culture of the target product. E. coli is a universal organism for the synthesis of protein mass. According to the established technology, the genes of target protein synthesis are introduced into the bacterial culture by means of plasmids, which provides a biological synthesis of the necessary protein molecules in industrial volumes for the subsequent isolation of the necessary enzymes in the production. In the world practice of biotechnology, effective systems for the synthesis of recombinant proteins in E. coli have also been developed. Modified cell cultures are used in the development of vaccines, for the synthesis of immobilized enzymes and the solution of many other industrial problems. Cultivation conditions have a significant impact on the growth rate of the colony, its quality indices, the characteristics of the

internal processes and the final value of the synthesis of the target protein. In connection with the need for such an accurate forecast of the results of the biotechnological process for specific tasks, it is advisable to use certain nutrient media, thereby reducing the number of unknown factors of production. The article describes the modern experience of application of the most common and relevant nutrient media for biotechnological production, their composition, preparation methods, and consumption rates. The results of studies of the dependence of the efficiency of the synthesis of molecules of the target peptide on the number of certain components that make up the media are presented. There is indicated an influence on protein synthesis and colonial growth of some physical factors associated with the processes of biotechnological production.

K e y w o r d s : *Escherichia coli; nutrient media; LB; TB; SB SOB, SOC, 2xYT, NZCYM.*

For citation: Yushin Yu.V., Podkopailo R.V., Petrova D.A., Egorov K.A., Trukhin V.P. Review of nutrient media used for cultivation of recombinant *Escherichia coli*. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 444-453. (In Russian).

For correspondence: *Yuri V. Yushin*, Leading Specialist, Department of Science and Innovation, Department of Development and Research of the Saint-Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Sera of the Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, 198320, Russian Federation. E-mail: y.v.yushin@spbniivs.ru

Information about authors:
Yushin Yu.V., https://orcid.org/0000-0002-3462-0270; Podkopailo R.V., https://orcid.org/0000-0002-3235-7640; Petrova D.A., https://orcid.org/0000-0001-7283-2146; Trukhin V. P.,https://orcid.org/0000-0002-6635-363X

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: April 23, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Кишечная палочка (*Escherichia coli*) – грамотрицательная палочковидная бактерия, обитающая в нижней части кишечника теплокровных организмов. Большинство штаммов *E. coli* безвредны, но серотип O157:H7 патогенный и может вызывать тяжелые пищевые отравления. Штаммы в норме являются частью флоры кишечника животных и человека. Польза для организма хозяина состоит в способности синтезировать некоторые витамины, например группы K, а также предотвращать развитие патогенных микроорганизмов в кишечнике. Кишечная палочка легко культивируется в условиях лаборатории и является одним из самых изученных прокариотических микроорганизмов, поэтому используется во многих отраслях науки.

Кишечная палочка – универсальный организм для синтеза чужеродных белков [1]. Посредством плазмид в нее вводятся чужие гены, что позволяет осуществлять биосинтез белков для промышленной ферментации [2]. Также разработаны системы для синтеза в *E. coli* рекомбинантных белков [3]. Модифицированные культуры клеток используют при разработке вакцин, для синтеза иммобилизованных ферментов и решения многих других производственных задач [4].

Результативность культивирования может разниться в зависимости от используемой питательной среды. Многолетним опытом подтверждено, что условия роста колонии играют ключевую роль в оптимизации производства желаемого белка. Следовательно, оптимизация культуральной среды – приоритетная задача для увеличения выхода желаемого продукта.

Согласно требованиям Евразийской экономической комиссии производителю необходимо подать сведения об источнике и истории получения, системе и процедурах контроля и поддержания банка клеток, испытаниях на чистоту и стабильность, кариотипировании и исследованиях туморогенности субстрата. В связи с этим среда, используемая в производстве согласно стандартам Надлежащей производственной практики, должна быть стандартизирована и валидирована для обеспечения стабильности результата и исключения ее влияния на процесс производства продукта.

Таким образом, подбор оптимальной среды является важнейшей задачей любого

биотехнологического производства. Цель работы – проанализировать мировой опыт подбора сред для выращивания рекомбинантной *E. coli*.

Общее описание сред

Для выращивания *E. coli* и ее рекомбинантных штаммов стандартной считается среда Lysogeny broth (LB) [1].

Описано несколько вариантов среды LB, но в общем их состав сходен и включает пептиды и казеиновые пептоны, витамины, микроэлементы.

Пептиды, пептоны и незаменимые аминокислоты вводятся в среду посредством триптона. Витамины и микроэлементы добавляют путем введения экстракта дрожжей. Дополнительно вводят хлорид натрия как источник ионов. Стандартно добавляют 10 г NaCl и 1 г глюкозы из расчета на 1 литр среды.

Рецепты среды LB различаются количеством добавляемого NaCl, в зависимости от предпочтений конкретных штаммов. Например, среды с пониженной концентрацией солей (Lennox LB и Luria LB) используют при культивировании культур совместно с антибиотиками, чувствительными к уровню солей в растворе.

Для приготовления 1 литра среды LB необходимо взвесить 10 г триптона; 5 г дрожжевого экстракта; 10 г NaCl, растворить в 800 мл дистиллированной воды, довести в мерном цилиндре, автоклавировать при 121°C в течение 20 мин. После охлаждения содержимое перемешивается для равномерного распределения компонентов среды. Доведение pH не требуется в связи с его динамическим изменением, связанным с деятельностью бактерий.

Обзор состава сред. Состав и методики приготовления

Среды LB считаются классическими и используются для стандартных манипуляций с *E. coli*. Состав различается по наличию NaCl: LB по Miller, содержит 1% NaCl, а по Lennox – 0,5% NaCl. Среды с низкой концентрацией солей используются для выращивания культур с чувствительными к количеству соли антибиотиками, например карбенициллином [5]. Сравнительный состав сред LB представлен далее:

- по Miller: триптон – 10,0 г/л; дрожжевой экстракт – 5,0 г/л; натрия хлорид – 10,0 г/л; бактериологический агар – 15,0 г/л; pH среды 7,0 ± 0,2;
- по Lennox: триптон – 10,0 г/л; дрожжевой экстракт – 5,0 г/л; натрия хлорид – 5,0 г/л; бактериологический агар – 15,0 г/л; pH среды 7,0 ± 0,2.

Среды LB богаты питательными веществами и применяются для поддержания культуры *E. coli* [6–10]. Входящий в состав среды триптон служит источником азота и углерода, различных минералов и аминокислот, необходимых для роста *E. coli*. Дрожжевой экстракт является источником витаминов, в частности группы B и других метаболитов. Хлорид натрия поддерживает необходимое осмотическое давление. Бактериологический агар является желирующим агентом.

Для приготовления среды необходимо растворить 40 г сухой смеси компонентов в 1 л дистиллированной воды, нагреть до полного растворения, стерилизовать в автоклаве 15 мин при 121°C, хранить при 8–15°C. Расход на приготовление составляет: агар LB по Lennox – 35 г на 1 л; бульон LB по Lennox – 20 г на 1 л; агар LB по Miller – 40 г на 1 л; бульон LB по Miller – 25 г на 1 л.

В зависимости от требуемых условий эксперимента с рекомбинантной *E. coli* авторские методики предполагают различные добавки к среде LB, например добавление молочной сыворотки [11], глицерина [12], хлорида кальция [2].

Например, в исследовании [13] среду дополнили 0,1 мл KCl для обеспечения механической стабильности каррагинанового геля с целью сохранения иммобилизованных клеток культуры.

В эксперименте [14] $AgNO_3$ использовался для облегчения конъюгации.

Среда 2xYeastextractand Tripton (2xYT) разработана для роста рекомбинантной *E. coli* [15–17], а также используется для размножения фага M13 [18]. Компоненты среды богаты азотом и ростовыми факторами, что позволяет получать высокий титр фага в больших количествах без истощения клетки-хозяина. Входящие в ее состав аминокислоты и витамины способствуют быстрому росту рекомбинантных штаммов *E. coli* [19–21]. Внешний вид

среды – светло-бежевый сыпучий гомогенный материал, растворимый в дистиллированной воде. Готовый 3,1 % раствор выглядит как средне-янтарная однородная прозрачная жидкость. Расход на приготовление составляет 31 г на 1 л. Состав среды 2xYT: казеиновый пептон (расщепленный ферментами поджелудочной железы) – 16,0 г/л, дрожжевой экстракт – 10,0 г/л, натрия хлорид – 5,0 г/л, pH среды 7,0 ± 0,2 при 25°C.

Внесение изменений в регламент использования данной среды оказывает влияние на результаты культивирования. Например, Shun Tamaki, Mitsuhiko Yagi и др. [22] показали, что производство искомого белка протекало более эффективно при температуре культивирования 28°C, по сравнению с общепринятыми условиями в 37°C. При этом изменения pH культуры не оказывали существенного влияния на конечный выход продукта. Показано также, что добавление глюкозы к среде 2xYT значительно снижает продукцию белка на ней, в то время как добавление глицерина увеличивает его выход.

Среды N-Zamine-Casaminoacid-Yeast-Extract-Magnesium-sulfate (NZCYM) применяются для культивирования рекомбинантных штаммов *E. coli* [23–26] и размножения бактериофага лямбда. В состав среды входят пептон, дрожжевой экстракт, панкреатический гидролизат казеина, казаминовые кислоты, витамины и другие необходимые метаболиты. Столь богатый состав обеспечивает быстрый рост биомассы [27–29]. Сульфат магния, входящий в состав среды, служит источником ионов магния, которые способствуют протеканию различных ферментативных процессов в клетке, включающих репликацию ДНК. Расход на приготовление составляет 22 г на 1 л. Состав среды NZCYM: пептон – 16,0 г/л, дрожжевой экстракт – 10,0 г/л, натрия хлорид – 5,0 г/л, казаминовые кислоты – 1,0 г/л, сульфат магния – 0,89 г/л, pH среды 7,0 ± 0,2 при 25°C.

Для приготовления среды необходимо растворить 22 г в 1 л дистиллированной воды, нагреть до полного растворения, стерилизовать в автоклаве 15 мин при 121°C, хранить при 2–8°C.

Среды Super Optimal Broth (SOB) и ***Super Optimal broth with Catabolic repressor (SOC)*** богаты питательными веществами и применяются для выращивания клеток с последующей их трансформацией [30, 31]. Состав сред отличается наличием в SOC глюкозы, которая обеспечивает необходимый энергетический ресурс для восстановления клеток после трансформации и репликации.

Триптон обеспечивает культуру азотом и углеродом, необходимыми для роста, ионы натрия и калия поддерживают необходимое осмотическое давление, дрожжевой экстракт является источником витаминов, в частности группы B, сульфат магния – источником ионов, необходимых для работы бактериальных ферментов. Расход на приготовление среды SOB составляет 28 г на 1 л; среды SOC – 30 г на 1 л.

Среда SOC специализирована для выращивания и поддержания компетентных клеток с последующей их трансформацией. Для приготовления среды необходимо растворить 30,2 г в 1 л дистиллированной воды, нагреть до полного растворения, стерилизовать в автоклаве 15 мин при 121°C, хранить при 2–8°C.

Среда SOB богата питательными веществами и применяется для культивирования и трансформации компетентных клеток. Для приготовления среды необходимо растворить 26,6 г в 1 л дистиллированной воды, нагреть до полного растворения, стерилизовать в автоклаве 15 мин при 121°C, хранить при 2–8°C. Сравнительный состав сред SOB и SOC представлен далее:

- SOB: триптон – 10,0 г/л; дрожжевой экстракт – 5,0 г/л; натрия хлорид – 5,0 г/л; калия хлорид – 0,186 г/л; магния хлорид – 0,96 г/л; pH среды 7,0 ± 0,2;
- SOC: триптон – 10,0 г/л; дрожжевой экстракт – 5,0 г/л; натрия хлорид – 5,0 г/л; калия хлорид – 0,186 г/л; магния хлорид – 0,96 г/л; глюкоза – 3,6 г/л; pH среды 7,0 ± 0,2.

Среда Terrific Bloth (TB) поддерживает продолжительный рост клеток *E. coli* в лог-фазе, обеспечивая высокую плотность клеток [32–36]. В результате значительно повышается выход рекомбинантных белков и плазмидной ДНК. Применяется как альтернатива среде LB [37–42]. Триптон обеспечивает культуру азотом, витаминами, минералами и аминокислотами, необходимыми для роста *E. coli*; дрожжевой экстракт является источником витаминов, особенно B-группы; фосфаты обеспечивают

Таблица 1

Состав различных питательных сред, используемых для культивирования *E. coli* с целью получения белка hGH

Среда	Состав		
LB (Миллер)	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl	10 5 10	г/л г/л г/л
LB (Леннокс)	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl	10 5 5	г/л г/л г/л
LB + глицерин	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl Глицерин	10 5 5 4	г/л г/л г/л г/л
TB	Триптон Дрожжевой экстракт Глицерин K_2HPO_4 KH_2PO_4	12 24 4 $7{,}2 \cdot 10^{-2}$ $1{,}7 \cdot 10^{-2}$	г/л г/л г/л М М
SB	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl	32 20 5	г/л г/л г/л
SOB	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl KCl $MgCl_2$ $MgSO_4$	20 5 10^{-2} $2{,}5 \cdot 10^{-3}$ 10^{-2} 10^{-2}	г/л г/л М М М М
SOC	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl KCl $MgCl_2$ $MgSO_4$ Глюкоза	20 5 10^{-2} $2{,}5 \cdot 10^{-3}$ 10^{-2} 10^{-2} $2 \cdot 10^{-2}$	г/л г/л М М М М М
2xYT	Триптон Дрожжевой экстракт NaCl	16 10 5	г/л г/л г/л
M9	Na_2HPO_4 KH_2PO_4 NH_4Cl NaCl Глюкозы раствор 20% 1 М $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 10^{-1} М $CaCl_2$	6 3 1 0,5 10 1 1	г/л г/л г/л г/л мл/л мл/л мл/л

буферность системы. Состав среды TB: триптон – 12,0 г/л, дрожжевой экстракт – 24,0 г/л, гидрофосфат калия – 12,54 г/л, монофосфат калия – 2,31 г/л, pH среды 7,0 ± 0,2 при 25°C.

Для приготовления среды необходимо растворить 50,8 г в 900 мл дистиллированной воды, добавить 4 мл глицерина и довести до конечного объема 1000 мл, нагреть до полного растворения, стерилизовать в автоклаве 15 мин при 121°C, хранить при 2–8°C.

Таблица 2

Эффективность использования различных питательных сред при выращивании *E. coli* с целью получения белка hGH

Среда	Выработка биомассы	Относительный уровень экспрессии hGH
LB (Миллер)	1,973	5,642
LB (Леннокс)	2,117	7,495
LB + глицерин	2,343	9,599
TB	3,022	11,053
SB	2,789	10,567
SOB	2,888	10,949
SOC	2,262	8,737
2xYT	2,455	10,182
M9	1,170	5,416

Количественные показатели продуктивности сред

Большое количество исследований посвящено подбору оптимальной среды для культивирования *E. coli* [43–47]. Оценивается наибольшая эффективность как для быстрого роста самих колоний *E. coli*, так и для обеспечения синтеза большой массы белка, синтезируемого рекомбинантной культурой.

К примеру, Michael V. Norgard, Kirsten Keem и др. [48] оценивают наиболее распространенные среды (LB, TB, SB, SOB, SOC, 2xYT, M9) по эффективности синтеза на них белка hGH (human growth hormone) при культивировании рекомбинантной *E. coli*. Работа описывает состав исследуемых сред (табл. 1), условия эксперимента и добавки, влияющие на результат синтеза целевого белка. В таблице приведены основные компоненты некоторых распространенных сред.

Эффективность сред оценивали по изменению оптической плотности полученных растворов в течение 4 ч после инкубации культуры.

Чтобы определить точный объем производства hGH, его очищали с использованием Ni-NTA колоночной хроматографии и количественно определяли по методу Брэдфорда (табл. 2).

Помимо результативности прямого синтеза белка на конкретной среде оценивался вклад отдельных компонентов, влияние их концентрации на общий результат использо-

Таблица 3

Статистический анализ влияния, оказанного изменением состава питательных сред, на продуктивность роста *E. coli*

Компонент	Выработка биомассы		Относительный уровень экспрессии hGH	
	коэффициент	стандартное отклонение	коэффициент	стандартное отклонение
Константа	1,6223	0,0462	6,821,83	467,218
Глюкоза	–0,0962	0,0475	–687,47	480,021
Глицерин	0,0547	0,0475	377,98	480,021
Фруктоза	–0,1215	0,0475	–906,35	480,021
Экстракт дрожжей	0,2178	0,0475	1,581,26	480,021
Триптон	0,2410	0,0475	1,561,78	480,021
NH_4CI	0,0636	0,0475	232,25	480,021
K_2HPO_4	0,1689	0,0475	1,126,77	480,021
KH_2PO_4	0,0843	0,0475	652,399	480,021
$MgSO_4$	–0,0955	0,0475	–410,335	480,021

вания среды. Каждый из элементов задавался в минимальной и максимальной концентрации, после чего было произведено сравнение результата со значением продукции белка, полученным в контрольной группе, приготовленной стандартным способом в трех повторностях.

В частности было изучено влияние следующих составляющих питательной среды:

- источников углерода (глюкоза, глицерин, фруктоза);
- питательных факторов (экстракт дрожжей, триптон, NH_4Cl);
- минеральных добавок (K_2HPO_4, KH_2PO_4, $MgSO_4$).

Наличие источников азота считается основным условием бактериального роста. Подходящими источниками азота в данном исследовании сочли дрожжевой экстракт, триптон и хлорид аммония (NH_4Cl). Как показано в табл. 3, неорганический источник азота (NH_4Cl) неэффективен ($p > 0,05$), в то время как дрожжевой экстракт и триптон оказали значительное положительное влияние на рост и производство белка ($p < 0,05$).

Сравнение трех различных источников углерода показало, что на продукцию белка глюкоза и фруктоза оказывают отрицательное влияние, а глицерин – положительное. Однако различия незначительны.

Исходя из данных результатов, можно заключить, что в отличие от азота наличие источников углерода не подходит в качестве фактора для увеличения производства *E. coli* и hGH.

В исследованных источниках минералов K_2HPO_4 установлен как единственный фактор, который оказал значительное положительное влияние на рост *E. coli* и hGH ($p < 0,05$).

Статистический анализ полученных данных представлен следующим образом (см. табл. 3) и демонстрирует влияние отдельных факторов на рост биомассы бактерий и продуцирование ими hGH.

Условия культивирования также значительно влияют на продукцию белка в рекомбинантной *E. coli*. В различных исследованиях изменениям подвергались разнообразные факторы: температура выращивания, аэрация, давление, время синтеза и активации молекул [31, 49–53].

Например, James Coyer, Janet Andersen и др. [54] изучали влияние температуры (рис. 1). Диапазон изменения температуры был выбран от 20 до 40°C, культура выращивалась

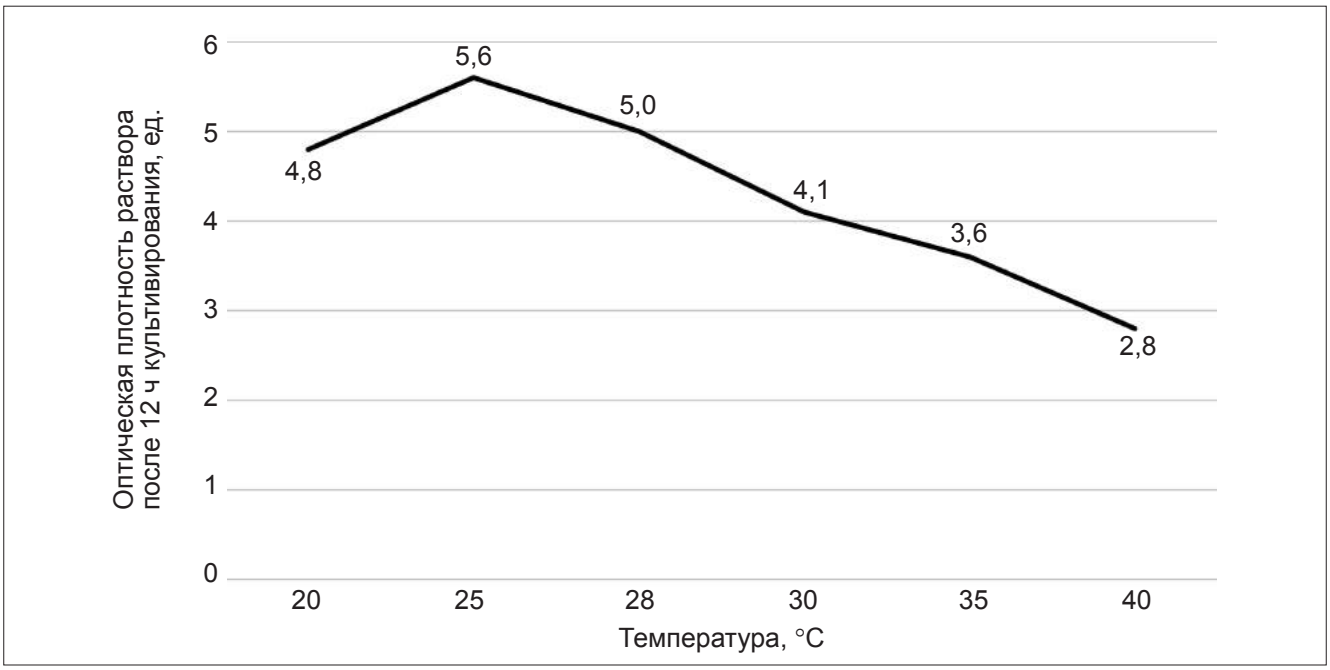


Рис. 1. Эффект температурных условий культивирования в среде ТВ. Наблюдается корреляция между конечным содержанием белка и температурой выращивания культуры перед замером.
Измерение оптической плотности раствора проведено при длине волны 600 нм (OD600).

в шейкере-инкубаторе. Отмечено, что рост клеток был максимальным при 20 и 28°C, что указывает на оптимальную температуру в этом диапазоне. Ферментация при повышенных температурах (30–40°C) привела к уменьшению клеточного роста и продукции рекомбинантного белка, при 40°C – на 50%.

Помимо этого показано, что оптимальным временем индуцирования культуры к продукции белка является начальная фаза клеточного цикла (рис. 2).

По результатам многих исследований наибольший рост биомассы и максимальную продукцию белка дает среда ТВ [21, 33–35, 38–40, 55–59].

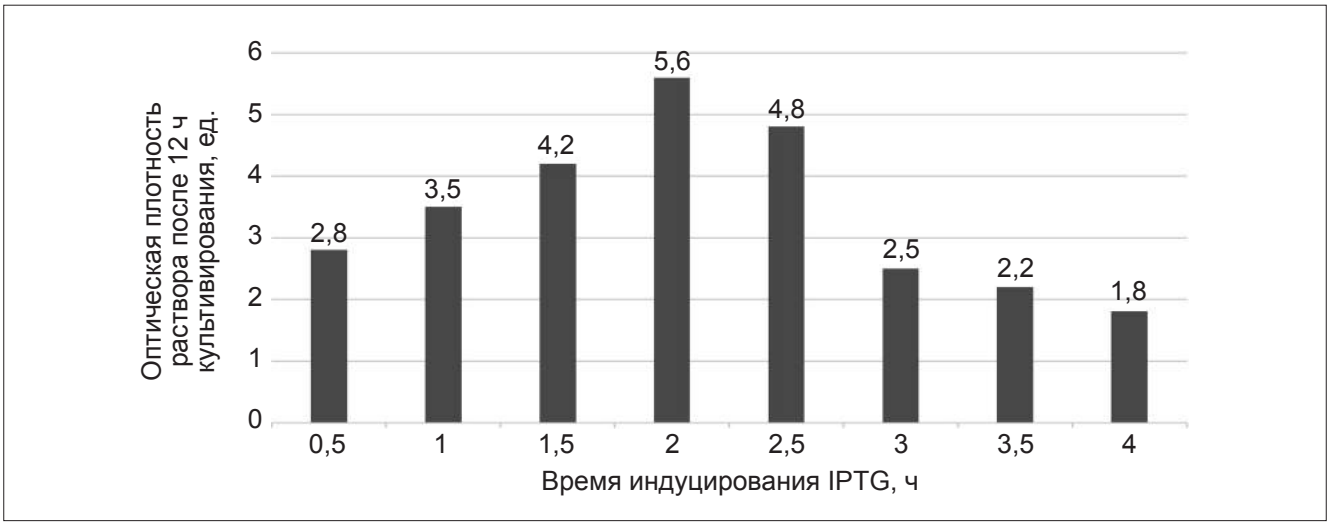


Рис. 2. Эффект времени предварительного индуцирования культуры IPTG. Наблюдается корреляция между конечным содержанием белка и временем предварительной экспозиции культуры IPTG с целью экспрессии целевого белка.
Измерение оптической плотности раствора проведено при длине волны 600 нм (OD600).

Заключение

На сегодняшний день разработаны и стандартизированы разнообразные питательные среды. Они разнятся по составу и специфике использования.

Согласно данным изученных литературных источников, наиболее эффективной как для быстрого роста самих колоний *E. coli*, так и для обеспечения синтеза большой массы белков в рекомбинантной культуре является Terrific Bloth (TB).

Однако результаты культивирования будут разниться для отдельных штаммов и отдельных целевых белков. Поэтому в каждом конкретном случае среда может быть оптимизирована за счет определенных добавок, а также изменения факторов окружающей среды.

Благодарность. Выражаем благодарность работникам НПК НЛФ ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России и лично заместителю директора по научной работе ФГУП «СПбНИИВС» ФМБА России, кандидату биол. наук Екатерине Николаевне Жиренкиной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

(2–59 см. в REFERENCES)

1. Конон А.Д., Петровский С.В., Шамбурова М.Ю. и др. Особенности биотехнологий клостридиальных коллагеназ – перспективных ферментов медицинского назначения. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2016; 56(2): 45–57.

REFERENCES

1. Konon A.D., Petrovskiy S.V., Shamburova M.Yu., et al. Features of clostridial collagenase' biotechnology – emerging enzymes for medical application. *Meditsina ehkstremal'nykh situatsij*. 2016; 56(2): 45–57. (in Russian)
2. Dean A., Pederson D.S., Simpson R.T. Isolation of Yeast Plasmid Chromatin. Methods in Enzymology. 1989; 170: 26–41.
3. Dagert M., Ehrlich S.D. Prolonged incubation in calcium chloride improves the competence of Escherichia coli cells (Transformation with pBR322 plasmid DNA; recombinant DNA; ampicillin resistance). Gene. 1979; 6(1): 23–8.
4. Ducka P., Eckhard U., Schönauer E. et al. A universal strategy for high-yield production of soluble and functional clostridial collagenases in *E. coli. Applied Microbiology and Biotechnology*. 2009; 83(6): 1055–65.
5. Chung C.T., Niemela S.L., Miller R.H. One-step preparation of competent *Escherichia coli*: Transformation and storage of bacterial cells in the same solution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1989; 86(7): 2172–5.
6. Elbahloul Y., Frey K., Sanders J., Steinbüchel A. Protamylasse, a Residual Compound of Industrial Starch Production, Provides a Suitable Medium for Large-Scale Cyanophycin Production. *Applied and Environmental Microbiology.* 2005; 71(12): 7759–67.
7. Galli G., Matteoni R., Bianchi E. et al. Replica filter assay of human ß-adrenergic receptors expressed in *E. coli. Biochemical and biophysical research communications.* 1990; 173(2): 680–8.
8. Songer J.G., Libby S.J., Iandolo J.J., Cuevas W.A. Cloning and Expression of the Phospholipase D Gene from *Corynebacterium pseudotuberculosis* in *Escherichia coli. Infection and Immunity.* 1990; 58(1): 131–6.
9. Rice P.W., Dahlberg J.E. A Gene Between *polA* and *glnA* Retards Growth of *Escherichia coli* When Present in Multiple Copies: Physiological Effects of the Gene for Spot 42 RNA. *Journal of Bacteriology*. 1982; 152(3): 1196–210.
10. Nordström K., Aagaard-Hansen H. Maintenance of bacterial plasmids: Comparison of theoretical calculations and experiments with plasmid R1 in *Escherichia coli. Molecular and General Genetics*. 1984; 197(1): 1–7.
11. Yoshimoto T., Tone H., Honda T. et al. Sequencing and High Expression of Aminopeptidase P Gene from *Escherichia coli* HB101. *The Journal of Biochemistry.* 1989; 105(3): 412–6.
12. Bremer H., Lin-Chao S. Analysis of the Physiological Control of Replication of ColEl-type Plasmids. *Journal of Theoretical Biology*. 1986; 123(4): 453–70.
13. Huang J., Dhulster P., Thomas D., Barbotin J.-N. Agitation rate effects on plasmid stability in immobilized and free-cell continuous cultures of recombinant *E. coli. Enzyme and Microbial Technology.* 1990; 12(12): 933–9.
14. Starodub M.E., Trevors J.T. Silver resistance in *Escherichia coli* R1. *Journal of Medical Microbiology*. 1989; 29(2): 101–10.
15. Gong T., Li W., Wang Y. et al. Expression of mouse beta defensin 2 in *Escherichia coli* and its broad-spectrum antimicrobial activity. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2011; 42(3): 1180–7.
16. Mohsenifar A., Lotfi A.S., Ranjbar B. et al. A Study of the Oxidation-Induced Conformational and Functional Changes in Neuroserpin. *Iranian Biomedical Journal.* 2007; 11(1): 41–6.
17. Zheng C., Zhao Z., Li Y. et al. Effect of IPTG amount on apo- and holo- forms of glycerophosphate oxidase expressed in *Escherichia coli. Protein Expression and Purification.* 2011; 75(2): 133–7.
18. Dash L., Subramaniam S., Khulape S.A. et al. Development and Utilization of VHH Antibodies Derived from Camelus Dromedarius Against Foot-and-Mouth Disease Virus. *Animal Biotechnology*. 2019; 30(1): 57–62.
19. Rahimi R., Ebtekar M., Moazzeni S.M. et al. Optimization of multi-epitopic HIV-1 recombinant protein

expression in prokaryote system and conjugation to mouse DEC-205 monoclonal antibody: implication for *in vivo* targeted delivery of dendritic cells. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 2015; 18(2): 145–52.

20. Lee P.C., Mijts B.N., Schmidt-Dannert C. Investigation of factors influencing production of the monocyclic carotenoid torulene in metabolically engineered *Escherichia coli. Applied Microbiology and Biotechnology*. 2004; 65(5): 538–46.
21. Choi H.-P., Lee Y.-M., Yun C.-W., Sung H.-C. Extracellular 5-Aminolevulinic Acid Production by *Escherichia coli* Containing the Rhodopseudomonas palustris KUGB306 hemA Gene. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2008; 18(6): 1136–40.
22. Tamaki S., Yagi M., Nishihata Y. et al. Modification of N-Terminal Amino Acids of Fungal Benzoate Hydroxylase (CYP53A15) for the Production of p-Hydroxybenzoate and Optimization of Bioproduction Conditions in *Escherichia coli. Journal of Microbiology and Biotechnology.* 2018; 28(3): 439–47.
23. Penin F., Geourjon C., Montserret R. et al. Three-dimensional Structure of the DNA-binding Domain of the Fructose Repressor from *Escherichia coli* by 1H and 15N NMR. *Journal of Molecular Biology.* 1997; 270(3): 496–510.
24. Ling Z., Tran K.C., Arnold J.J., Teng M.N. Purification and characterization of recombinant human respiratory syncytial virus nonstructural protein NS1. *Protein Expression and Purification*. 2008; 57(2): 261–70.
25. Huang L., Sineva E.V., Hargittai M.R.S. et al. Purification and characterization of hepatitis C virus non-structural protein 5A expressed in *Escherichia coli. Protein Expression and Purification.* 2004; 37(1): 144–53.
26. Ikon N., Shearer J., Liu J. et al. A facile method for isolation of recombinant human apolipoprotein A-I from *E. coli. Protein Expression and Purification.* 2017; 134: 18–24.
27. Kohara Y., Akiyama K., Isono K. The Physical Map of the Whole *E. coli* Chromosome: Application of a New Strategy for Rapid Analysis and Sorting of a Large Genomic Library. *Cell.* 1987; 50(3): 495–508.
28. Li J.-M., Russell C.S., Cosloy S.D. Cloning and structure of the *hemA* gene of *Escherichia coli* K-12 (Recombinant DNA; 5-aminolevulinic acid; C5 pathway; heme biosynthesis; sequence; phasmid). *Gene.* 1989; 82(2): 209–17.
29. Jepson C.D., March J.B. Bacteriophage lambda is a highly stable DNA vaccine delivery vehicle. *Vaccine.* 2004; 22(19): 2413–9.
30. Chan W.-T., Verma C.S., Lane D.P., Gan S.K.-E. A comparison and optimization of methods and factors affecting the transformation of *Escherichia coli. Bioscience Reports.* 2013; 33(6): 931–43.
31. Hanahan D. Studies on Transformation of *Escherichia coli* with Plasmids. *Journal of Molecular Biology.* 1983; 166(5): 557–80.
32. Huang H., Hu L., Yu W. et al. Heterologous overproduction of 2[4Fe4S]- and [2Fe2S]-type clostridial ferredoxins and [2Fe2S]-type agrobacterial ferredoxin. *Protein Expression and Purification.* 2016; 121: 1–8.
33. Khasa Y.P., Khushoo A., Tapryal S., Mukherjee K.J. Optimization of Human Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor (hGM-CSF) Expression Using Asparaginase and Xylanase Gene's Signal Sequences in *Escherichia coli. Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2011; 165(2): 523–37.
34. Larentis A.L., Argondizzo A.P.C., dos Santos Esteves G. et al. Cloning and optimization of induction conditions for mature PsaA (pneumococcal surface adhesin A) expression in *Escherichia coli* and recombinant protein stability during long-term storage. *Protein Expression and Purification.* 2011; 78: 38–47.
35. Li Z., Gu Z., Wang M. et al. Delayed supplementation of glycine enhances extracellular secretion of the recombinant α-cyclodextrin glycosyltransferase in *Escherichia coli. Applied Microbiology and Biotechnology.* 2010; 85(3): 553–61.
36. Ng W.K., Lim T.S., Lai N.S. Expression of soluble human Neonatal Fc-receptor (FcRn) in *Escherichia coli* through modification of growth environment. *Protein Expression and Purification*. 2016; 127: 73–80.
37. Frey K.M., Oppermann-Sanio F.B., Schmidt H., Steinbüchel A. Technical-Scale Production of Cyanophycin with Recombinant Strains of *Escherichia coli. Applied and Environmental Microbiology.* 2002; 68(7): 3377–84.
38. He X.-Z., Li W.-S., Blount J.W., Dixon R.A. Regioselective synthesis of plant (iso)flavone glycosides in *Escherichia coli. Applied Microbiology and Biotechnology.* 2008; 80(2): 253–60.
39. Ku J.T., Simanjuntak W., Lan E.I. Renewable synthesis of *n*-butyraldehyde from glucose by engineered *Escherichia coli.* Biotechnology for Biofuels. URL: https://biotechnologyforbiofuels.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13068-017-0978-7 (accessed date: 26.03.2019).
40. Kangwa M., Yelemane V., Polat A.N. et al. High-level fed-batch fermentative expression of an engineered *Staphylococcal* protein A based ligand in *E. coli:* purification and characterization. AMB Express. URL: https://amb-express.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s13568-015-0155-y (accessed date: 26.03.2019).
41. Shafiee F., Rabbani M., Jahanian-Najafabadi A. Optimization of the Expression of DT386-BR2 Fusion Protein in *Escherichia coli* using Response Surface Methodology. Advanced Biomedical Research. URL: http://www.advbiores.net/temp/AdvBiomedRes6122-202195_053659.pdf (accessed date: 26.03.2019).
42. Kahaki F.A., Babaeipour V., Memari H.R., Mofid M.R. High Overexpression and Purification of Optimized Bacterio-Opsin from *Halobacterium Salinarum* R1 in *E. coli. Applied biochemistry and biotechnology*. 2014; 174(4): 1558–71.

43. Luna-Suárez S., Medina-Godoy S., Cruz-Hernández A., Paredes-López O. Expression and characterization of the acidic subunit from 11S Amaranth seed protein. *Biotechnology Journal.* 2008; 3(2): 209–19.
44. Nigro M., Martin V., Kaufer F. et al. High Level of Expression of the *Toxoplasma gondii*-Recombinant Rop2 Protein in *Escherichia coli* as a Soluble Form for Optimal Use in Diagnosis. *Molecular Biotechnology*. 2001; 18(3): 269–73.
45. Pal G., Srivastava S. Scaling Up the Production of Recombinant Antimicrobial Plantaricin E from a Heterologous Host, *Escherichia coli. Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 2015; 7(3): 216–21.
46. Park C.-S., Park C.-S., Shin K.-C., Oh D.-K. Production of D-psicose from D-fructose by whole recombinant cells with high-level expression of D-psicose 3-epimerase from *Agrobacterium tumefaciens. Journal of Bioscience and Bioengineering.* 2016; 121(2): 186–90.
47. Groman N.B. Factors in Lysis and Lysis Inhibition by Lambda Bacteriophage. *Journal of Bacteriology.* 1965; 90(6): 1563–8.
48. Norgard M.V., Keem K., Monahan J.J. Factors affecting the transformation of *Escherichia coli* Strain χ1776 BY pBR322 PLASMID DNA. *Gene*. 1978; 3(4): 279–92.
49. Piccolomini A.A., Fiabon A., Borrotti M., De Lucrezia D. Optimization of thermophilic *trans*-isoprenyl diphosphate synthase expression in *Escherichia coli* by response surface methodology. *Biotechnology and Applied Biochemistry.* 2015; 64(1): 70–8.
50. Couto M.R., Rodrigues J.L., Rodrigues L.R. Optimization of fermentation conditions for the production of curcumin by engineered *Escherichia coli. Journal of the Royal Society Interface*. URL: https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsif.2017.0470 (accessed date: 26.03.2019).
51. Hegde K., Veeranki V.D. Production Optimization and Characterization of Recombinant Cutinases from *Thermobifida fusca* sp. NRRL B-8184. *Applied Biochemistry and Biotechnology.* 2013; 170(3): 654–75.
52. Zamani M., Berenjian A., Hemmati S. et al. Cloning, Expression, and Purification of a Synthetic Human Growth Hormone in *Escherichia coli* Using Response Surface Methodology. *Molecular Biotechnology*. 2015; 57(3): 241–50.
53. Losen M., Frölich B., Pohl M., Büchs J. Effect of Oxygen Limitation and Medium Composition on *Escherichia coli* Fermentation in Shake-Flask Cultures. *Biotechnology Progress.* 2004; 20(4): 1062–8.
54. Coyer J., Andersen J., Forst S.A. et al. *micF* RNA in *ompB* Mutants of *Escherichia coli:* Different Pathways Regulate *micF* RNA Levels in Response to Osmolarity and Temperature Change. *Journal of Bacteriology*. 1990; 172(8): 4143–50.
55. D'Ari R., Jaffé A., Bouloc P., Robin A. Cyclic AMP and Cell Division in *Escherichia coli. Journal of Bacteriology*. 1988; 170(1): 65–70.
56. Yang Y.J., Haught R.C., Goodrich J.A. Real-time contaminant detection and classification in a drinking water pipe using conventional water quality sensors: Techniques and experimental results. *Journal of Environmental Management.* 2009; 90(8): 2494–506.
57. Krause M., Ukkonen K., Haataja T. et al. A novel fed-batch based cultivation method provides high cell-density and improves yield of soluble recombinant proteins in shaken cultures. *Microbial Cell Factories.* URL: https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2859-9-11 (accessed date: 26.03.2019).
58. Durrani F.G., Gul R., Sadaf S., Akhtar M.W. Expression and rapid purification of recombinant biologically active ovine growth hormone with DsbA targeting to *Escherichia coli* inner membrane. *Applied Microbiology and Biotechnology.* 2015; 99(16): 6791–801.
59. Collins T., Azevedo-Silva J., da Costa A. et al. Batch production of a silk-elastin-like protein in *E. coli* BL21(DE3): key parameters for optimization. *Microbial Cell Factories.* URL: https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2859-12-21 (accessed date: 26.03.2019).

Поступила 23 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, **2019**

Ярков С.П., Третьяков С.И., Шаулина Е.К., Бровкина А.Н., Храмов Е.Н.

ПОВЫШЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ТЕСТОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ И СТАФИЛОКОККОВОГО ЭНТЕРОТОКСИНА ТИПА В НА ОСНОВЕ УСИЛЕНИЯ СЕРЕБРОМ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский институт биологического приборостроения»
Федерального медико-биологического агентства России, 125424, г. Москва

Цель исследования. *Разработка приемов повышения чувствительности иммунохроматографических тестов (ИХТ), предназначенных для выявления патогенных микроорганизмов и токсинов, за счет усиления контраста иммунохроматограмм и последующей приборной регистрации результатов анализа с помощью рефлектометра.*

Материал и методы. *В работе использовали ИХТ для выявления спор возбудителя сибирской язвы и стафилококкового энтеротоксина типа В (СЭБ), в которых в качестве маркера применяли наночастицы коллоидного золота (НКЗ). Для усиления контраста иммунохроматограмм применяли проявляющий раствор, состоящий из 1,5% гидрохинона и 0,15% нитрата серебра в 0,5 М лимонной кислоте. Регистрацию результатов проводили с помощью видеоцифрового анализатора Рефлеком, позволяющего количественно сравнивать интенсивность аналитической зоны теста для различных концентраций аналита. Полученные зависимости аппроксимировали экспоненциальной зависимостью первого порядка и вычисляли чувствительность иммунохроматографического теста.*

Результаты. *Воздействие на иммунохроматограмму проявляющего раствора приводило к осаждению на НКЗ атомов серебра, что увеличивало контраст аналитической и контрольной зон ИХТ. Усиление контраста аналитической и контрольной зон ИХТ позволяло визуально выявлять споры сибирской язвы и СЭБ с чувствительностью, превышающей чувствительность обычных ИХТ в 4 и 6 раз. После проведения рефлектометрии, полученные зависимости интенсивности окрашивания аналитической зоны ИХТ от концентрации аналита, аппроксимировали с помощью функции* $У=У_0+A_1e^{(-X/t1)}$*, где X – концентрация аналита, а* $У_0$, A_1, t_1 *являются параметрами. Коэффициенты ковариации* R^2 *близкие к 1,0 свидетельствуют о достоверности выбора аппроксимирующей функции. На основании полученных данных были вычислены нижние пределы детекции (чувствительность выявления) спор сибирской язвы и СЭБ. Выигрыш в чувствительности обнаружения составил 27 и 75 раз для спор возбудителя сибирской язвы и СЭБ соответственно, по сравнению с визуальной регистрацией обычных иммунохроматограмм. Проведено сравнение иммунохроматографического анализа с твердофазным иммуноферментным анализом (ТИФА).*

Выводы. *Разработанная процедура увеличения чувствительности ИХТ позволяет выявлять* $3,7x10^4$ *м.к./мл спор возбудителя сибирской язвы и 200 пг/мл СЭБ, что превышает чувствительность ТИФА для этих аналитов. Время анализа составило 45 мин. Хранение компонентов иммунохроматографической тест-системы возможно при комнатной температуре. Предложен состав экспериментальной иммунохроматографической тест-системы повышенной чувствительности.*

Ключевые слова: *возбудитель сибирской язвы; стафилококковый энтеротоксин типа В; иммунохроматография; усиление серебром.*

Для цитирования: Ярков С.П., Третьяков С.И., Шаулина Е.К., Бровкина А.Н., Храмов Е.Н. Повышение чувствительности иммунохроматографических тестов для выявления возбудителя сибирской язвы и стафилококкового энтеротоксина типа В на основе усиления серебром и инструментальной регистрации. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019; 21(3): 454-463.

Для корреспонденции: *Ярков Сергей Петрович*, доктор биологических наук, старший научный сотрудник, доцент, начальник отдела спектральных методов анализа ФГУП «ГосНИИБП», 125424, г. Москва. E-mail: niibp@dol.ru

Yarkov S.P., Tretyakov S.I., Shaulina E.K., Brovkina A.N., Khramov E.N.

ELEVATION THE SENSITIVITY OF IMMUNOCHROMATOGRAPHIC TESTS TO IDENTIFY THE CAUSATIVE AGENT OF ANTHRAX AND STAPHYLOCOCCAL ENTEROTOXIN TYPE B BASED ON SILVER AMPLIFICATION AND INSTRUMENTAL RECORDING

State Research Institute of Biological Engineering of the Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, 125424, Russian Federation

Aim of the dtudy. *Development of methods for the elevation of sensitivity of immunochromatographic tests (ICT), designed to identify pathogenic microorganisms and toxins, by enhancing contrast of immunochromatograms and subsequent instrumental recording the analysis results using a reflectometer.*
Material and methods. *In actual work, ICT was used to identify anthrax pathogen spores and type B staphylococcal enterotoxin (SEB), in which colloidal gold nanoparticles (GNP) were used as markers. To enhance the contrast of immunochromatograms, a developing solution was used consisting of 1.5% hydroquinone and 0.15% silver nitrate in 0.5 M citric acid. The results were recorded using a Reflecom video-digital analyzer, which allows a quantitative comparison of the intensities in an ICT analytical zone for different analyte concentrations. The data obtained were approximated by exponential first-order dependence, and the sensitivity of the immunochromatographic test was calculated.*
Results. *The developing solution applied at immunochromatogram led to the precipitation of silver atoms on the GNP, leading to an increase the contrast of the analytical and control ICT zones. Strengthening the contrast ICT analytical and control zones allowed identifying visually anthrax spores and SEB with sensitivity exceeding the sensitivity of conventional ICT by 4 and 6 times. After reflectometry, the obtained dependences of the intensity of staining ICT analytical zone on the analyte concentration were approximated using the function* $Y = Y_0 + A_1e^{(-X/t^1)}$*, where X - is the concentration of analyte, and* Y_0*,* A_1*,* t_1 *are the parameters that are determined during the approximation. The covariance coefficient* R^2 *was close to 1.0, testifying to the reliability of the choice of the approximating function. Based on the experimental data, the lower limits of detection (detection sensitivity) for anthrax spores and SEB were calculated. The gain in detection sensitivity accounted for 27 and 47 times for anthrax and SEB respectively, compared to visual recording of conventional immunochromatograms. A comparison between proposed format of immunochromatographic assay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was performed.*
Conclusions. *The proposed format for increasing in the sensitivity of ICT makes it possible to detect 3.7x104 m.c./ml of anthrax pathogen spores and 200 pg/ml of SEB, which exceeds the ELISA sensitivity for these analytes. The analysis time amounted to 45 minutes. Test system components storage is possible at room temperature. The composition of the experimental immunochromatographic test of high sensitivity is proposed.*

Keywords: *anthrax pathogen, staphylococcal enterotoxin type B, immunochromatography, silver enhancement.*

For citation: Yarkov S.P., Tretyakov S.I., Shaulina E.K., Brovkina A.N., Khramov E.N. Elevation the sensitivity of immunochromatographic tests to identify the causative agent of anthrax and staphylococcal enterotoxin type B based on silver amplification and instrumental recording. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy (Medicine of Extreme Situations, Russian journal)* 2019; 21(3): 454-463. (In Russian).

For correspondence: *Sergey P. Yarkov*, MD, Ph.D., DSci., Senior Researcher / Associate Professor, Head of the Department of Spectral Analysis Methods State Research Institute of Biological Engineering of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, 125424, Russian Federation E-mail: niibp@dol.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Received: April 17, 2019
Accepted: September 09, 2019

Введение

Иммунохроматографические тесты (ИХТ) широко применяются как экспресс-метод индикации патогенных бактерий, вирусов и токсинов в окружающей среде и при диагностике инфекционных заболеваний [1–3]. Несомненными преимуществами ИХТ являются: проведение анализа в одну стадию без сложного лабораторного оборудования, компактность аналитической системы, возможность хранения при комнатной температуре в течение нескольких лет, без существенной утраты аналитических характеристик, короткое время анализа, визуальная оценка результата. Чувствительность ИХТ, как правило, лежит в диапазоне

10^5–10^6 м.к./мл для патогенных бактерий и 10–100 нг/мл для бактериальных и растительных токсинов, что примерно на порядок хуже, чем у метода твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА). Задача повышения чувствительности иммунохроматографического анализа (ИХрА), при сохранении простой процедуры его проведения, весьма актуальна [4]. Известны различные способы повышения чувствительности ИХрА – применение новых маркеров для конъюгации с антителами [1,5], инструментальных методов регистрации результатов, таких как рефлектометрия или флуориметрия [2,5]. Одним из путей повышения чувствительности ИХрА является повышение контраста аналитической и контрольной зон ИХТ за счет осаждения атомов серебра на наночастицах коллоидного золота при химическом восстановлении солей серебра [6,7]. Эффективность этого приема, получившего в англоязычной научной литературе название silver enhancement (усиление серебром), была продемонстрирована на примере выявления охратоксина [8], вирусов растений [9–12], бактерий *Ralstonia solnacearum* [13], *Helicobacter pilory* [14], сальмонелл [15], энтеропатогенного штамма *E. coli O157:H7* [16]. Работы, посвященные выявлению, бактерий – возбудителей особо опасных инфекций и бактериальных токсинов методом ИХрА с усилением серебром, авторам неизвестны.

Цели настоящей работы – повышение чувствительности ИХрА за счет усиления серебром, с сохранением формата анализа и проведения минимума дополнительных операций, а также демонстрация эффективности инструментальной регистрации результатов с последующей математической обработкой кривых титрования антигена для повышения чувствительности ИХрА в целом. В качестве объектов исследования были выбраны споры возбудителя сибирской язвы *B. anthracis* и стафилококковый энтеротоксин типа В (СЭБ). Оба объекта исследования имеют прикладное значение. *B. anthracis* является возбудителем особо опасной инфекции человека и животных, исключительно стойким к внешним воздействиям. Споры микроорганизма хорошо сохраняются во внешней среде десятилетиями без утраты патогенности, например в скотомогильниках. СЭБ вызывает отравления при заражении патогенными стафилококками, поступающими в организм через воду и пищу.

Материал и методы

Изготовление ИХТ осуществляли согласно схеме, описанной нами ранее [2,17]. Впитывающие и конъюгатные подложки, а также аналитическая мембрана теста помещались в пластиковую оправу с круглым отверстием для нанесения образца и прямоугольным окном, в котором наблюдались аналитическая и контрольная зоны теста (рис. 1). Мультимембранный композит был модифицирован таким образом, чтобы течение элюирующей жидкости по мембранам в определенный момент прекращалось, за счет использования короткой впитывающей подложки. Наночастицы коллоидного золота (НКЗ), средним диаметром 25 нм для конъюгирования с антителами, получали восстановлением 0,01% раствора золотохлористоводородной кислоты $HAuCl_4$ цитратом натрия [17]. Стабилизирующую концентрацию иммуноглобулинов для полученного золя золота, соответствующую точке адсорбционного насыщения поверхности частиц золя данными антителами, определяли визуально по агрегации и выпадению в осадок частиц золя. Конъюгировали полученный золь с МКА SA26, против антигенов возбудителя сибирской язвы. Аналитическую зону ИХТ для выявления спор возбудителя сибирской язвы формировали из кроличьих ПКА против спор *B. anthracis*, а контрольную зону – из антител кролика против иммуноглобулинов мыши.

В случае ИХТ для выявления СЭБ использовали мышиные МКА S222 для получения конъюгата золя золота и МКА S643 для внесения в аналитическую зону ИХТ, в контрольную зону вносили антитела кролика против иммуноглобулинов мыши.

Изучение аналитических характеристик проводили на вакцинном штамме возбудителя сибирской язвы СТИ-1 и препарате СЭБ, полученном из ГНЦ «Прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора».

Регистрацию аналитического эффекта проводили как визуально по появлению (отсутствию) окрашенных полос в аналитической и контроль-

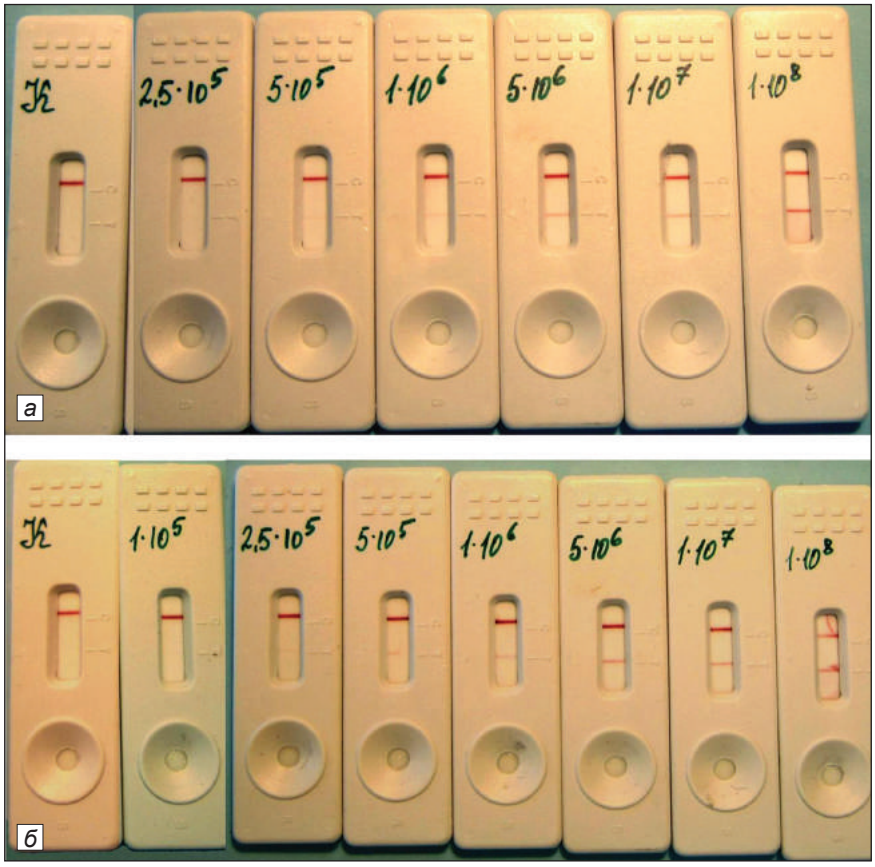


Рис. 1. Внешний вид иммунохроматограмм вакцинного штамма возбудителя сибирской язвы.

а – иммунохроматография, регистрация через 20 мин; б – проявление полученной иммунохроматограммы, регистрация через 15 мин. На поверхности пластиковой оправы указана концентрация микробных клеток в м.к./мл; «К» – холостая проба.

ной зонах теста, так и с помощью видеоцифрового анализатора иммунохроматограмм Рефлеком и программы Видеотест 1.6® (ООО «Синтеко-Комплекс», Россия). Прибор регистрировал величину окрашивания аналитической и контрольной зон ИХТ в условных единицах. Измерения для каждой концентрации микробных клеток, токсинов и отрицательных контролей проводили пятикратно, вычисляли среднее арифметическое и определяли погрешность измерения с использованием коэффициентов Стьюдента (t_p=2,78 при n = 5) с 95% надежностью. Графические построения и расчеты проводили с помощью программы Microcalc Origin 6.1.

Для приготовления проявляющего раствора использовали нитрат серебра ч.д.а. (ООО «Диа-М») и гидрохинон высшего сорта по ГОСТ 19627-74 с содержанием основного вещества 99,5%.

Иммунохроматографический анализ проводили в два приема. Исследуемую пробу, содержащую суспензию бактериальных клеток или раствор СЭБ в буфере для проведения иммунохроматографического анализа, объемом 120 мкл, вносили в ИХТ на 20 мин. После формирования иммунохроматограммы вносили 80 мкл проявляющего раствора состава: 1,5% гидрохинона и 0,15% нитрата серебра в 0,5М лимонной кислоте. Компоненты проявляющего раствора смешивали непосредственно перед внесением. Результаты анализа регистрировали через каждые 5 мин. Общая длительность воздействия проявляющего раствора составляла 15–20 мин. Ввиду фоточувствительности реакции взаимодействия гидрохинона и солей серебра пластиковую оправу ИХТ после добавления проявляющего раствора помещали в светонепроницаемый пакет из черной бумаги.

Результаты и обсуждение

Иммунохроматография проводилась в «сэндвич» варианте. Бактериальные клетки или белковые молекулы токсина взаимодействовали с конъюгатом антител и НКЗ, образуя комплекс. Затем, под воздействием тока жидкости, по аналитической мембране комплекс перемешался к аналитической зоне теста, в которой происходило связывание с антителами захвата (формирование «сэндвича»), вследствие чего аналитическая зона окрашивалась в вишневый цвет. Несвязавшийся конъюгат перемещался по аналитической мембране к конрольной зоне теста, где вступал во взаимодействие с антителами, нанесенными на мембрану. В контрольной зоне ИХТ находились антитела антивидовые, по отношению к антителам конъюгата, что вызывало образование окрашенного иммунного комплекса.

Таким образом, в аналитической и контрольной зонах ИХТ имелись НКЗ, способные взаимодействовать с атомами серебра, возникающими при воздействии проявляющего раствора. Концентрации компонентов проявляющего раствора, а также его pH были подобраны нами экспериментально, исходя из следующих соображений: высокие концентрации гидрохинона и нитрата серебра в щелочных растворах взаимодействуют весьма быстро, с образованием черного осадка металлического серебра. Концентрации компонентов были подобраны так, чтобы за время движения фронта проявляющего раствора по впитывающей подложке и аналитической мембране ИХТ реакция восстановления завершалась в течение 15–20 мин. Находящиеся в аналитической и контрольной зонах теста НКЗ, способствовали осаждению атомов металлического серебра на своей поверхности, как центры кристаллизации. В результате интенсивность окрашивания зон ИХТ возрастала, а контраст между мембраной и зонами увеличивался.

Визуальное сравнение результатов иммунохроматографии и последующего воздействия проявляющего раствора на готовые иммунохроматограммы представлено на рис. 1. Из рисунка видно, что интенсивность окрашивания аналитической и контрольной зон иммунохроматограмм после стадии проявления солями серебра возрастает, а цвет линий приобретает более насыщенный оттенок. При традиционной хроматографии определяемая визуально чувствительность не превышает $1{,}0 \cdot 10^6$ м.к./мл, обработка проявляющим раствором повышает чувствительность до $2{,}5 \cdot 10^5$ м.к./мл, т.е. примерно в 4 раза. Общее время анализа – 35 мин.

В то же время рефлектометрическая регистрация с помощью приборов результатов ИХрА может дать выигрыш в чувствительности выявления спор микроба сибирской язвы.

Использование рефлектометра позволяет измерить интенсивность окрашивания аналитической зоны теста, даже в тех случаях, когда невооруженным глазом окрашивание еще не наблюдается, либо наблюдение окрашенной зоны вызывает сомнение у оператора [2, 17]. Графики зависимости интенсивности окрашивания аналитической зоны теста ($У$) от концентрации бактериальных клеток (X) для стадии иммуно-хроматографии и для стадии воздействия проявляющего раствора, полученные экспериментально, с помощью рефлектометра, приведены на рис. 2, *а*.

Графики хорошо аппроксимируются формулой экспоненциальной зависимости первого порядка:

$$У = У_0 + A_1 e^{(-X/t_1)},$$

где $У_0$, A_1, t_1 являются параметрами, которые определяются при аппроксимации. Коэффициенты ковариации R^2 зависимостей близки к единице, что свидетельствует о достоверности выбранной аппроксимирующей функции. Чувствительность выявления спор возбудителя сибирской язвы вычислялась путем решения уравнения $0{,}5 = У_0 + A_1 e^{(-X/t_1)}$, численные значения величин параметров $У_0$, A_1, t_1, были получены путем аппроксимации экспериментальных точек (табл. 1). Значение Y = 0,5 усл.ед. равно наименьшим показаниям рефлектометра в аналитической зоне теста, соответствующим положительному результату анализа без проведения стадии проявления иммунохроматограммы.

Обработку результатов проводили следующим образом. Перед построением графических зависимостей из экспериментально определенных значений интенсивности окрашивания аналитической зоны ИХТ для различных кон-

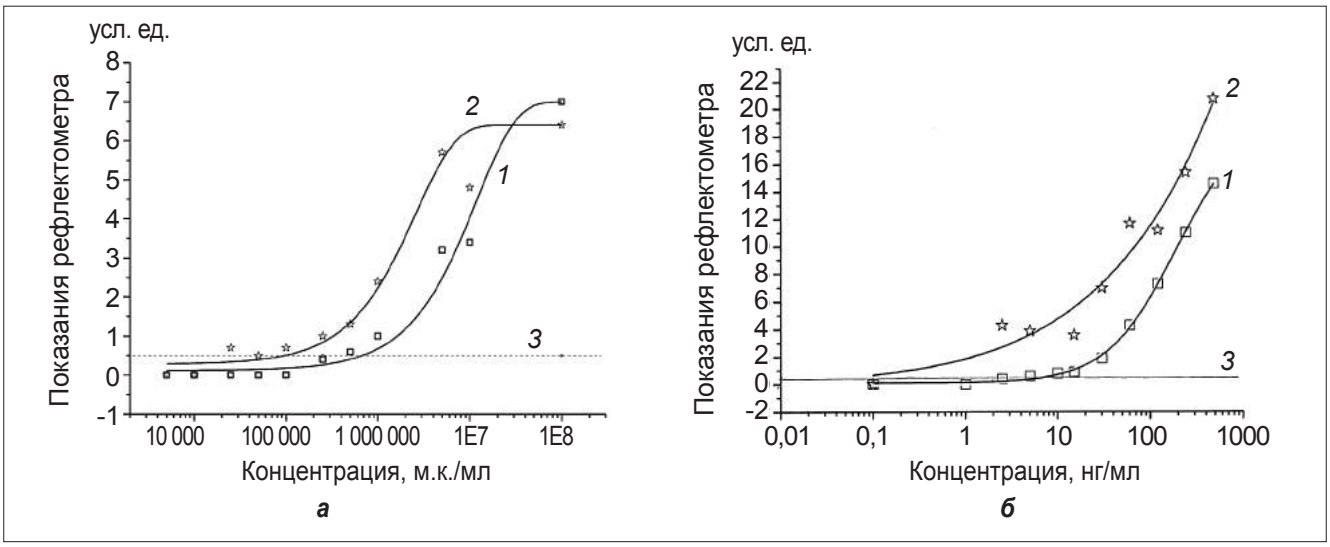


Рис. 2. Графики зависимости интенсивности окраски аналитической зоны ИХТ от концентрации аналита до и после воздействия проявляющего раствора. Время воздействия 20 мин.

а – иммунохроматография спор возбудителя сибирской язвы;
б – иммунохроматография стафилококкового энтеротоксина типа В.

1– иммунохроматография; 2– проявление; 3– показания рефлектометра, соответствующие положительному результату анализа без проведения стадии проявления;

центраций аналита вычитали среднее значение интенсивности холостой пробы в аналитической зоне ИХТ с учетом верхней доверительной границы случайной погрешности. Полученные значения параметров аппроксимации, а также вычисленные значения чувствительности ИХТ для различной длительности проявления приведены в табл. 1.

Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что использование приема титрования антигена с последующим воздействием проявляющего раствора, содержащего соли серебра, в сочетании с рефлектометрической регистрацией результата существенно повышают чувствительность выявления спор сибиреязвенного микроба имунохроматографическим методом с $1{,}0 \cdot 10^6$ м.к./мл при визуальной регистрации без усиления серебром до $3{,}7 \cdot 10^4$ м.к./мл. Выигрыш в чувствительности составил 27 раз при выполнении описанного выше алгоритма анализа. Общее время ИХрА увеличивается с 20 мин до 40–45 мин, с учетом времени регистрации и проведения необходимых расчетов.

Таблица 1

Коэффициенты экспоненциальной зависимости первого порядка, описывающей иммунохроматографический процесс выявления спор возбудителя сибирской язвы

Длительность, мин	Среднее значение и доверительные границы случайной погрешности для уровня надежности 95%				Чувствительность, м.к./мл
	$У_0$	A_1	$t_1 \cdot 10^{-6}$	R^2	
Стадия иммунохроматографии					
20	7,0 ± 0	-6,682 ± 0,244	12,730 ± 2,150	0,974	$3{,}5 \cdot 10^5$
Стадия воздействия проявляющим раствором					
5	9,6 ± 0	-8,830 ± 0,440	14,780 ± 3,734	0,949	$4{,}5 \cdot 10^5$
10	7,5 ± 0	-6,723 ± 0,447	8,262 ± 2,423	0,898	$3{,}3 \cdot 10^5$
15	5,4 ± 0	-5,316 ± 0,265	1,747 ± 0,971	0,993	$1{,}4 \cdot 10^5$
20	6,4 ± 0	-5,977 ± 0,254	2,869 ± 0,675	0,952	$3{,}7 \cdot 10^4$

Таблица 2

Коэффициенты экспоненциальной зависимости первого порядка, описывающей иммунохроматографический процесс выявления стафилококкового энтеротоксина типа В

Длительность, мин	Среднее значение и доверительные границы случайной погрешности для уровня надежности 95%				Чувствительность, нг/мл
	$У_0$	A_1	$t_1 \cdot 10^{-6}$	R^2	
Стадия иммунохроматографии					
20	2,4 ± 0	-2,708 ± 0,207	26,73 ± 5,03	0,964	9,5
Стадия воздействия проявляющим раствором					
5	5,4 ± 0	-5,068 ± 0,583	16,33 ± 5,25	0,904	0,6
10	7,4 ± 0	-7,290 ± 0,370	11,53 ± 1,94	0,972	0,6
15	10,0 ± 0	-10,124 ± 0,752	5,22 ± 1,10	0,958	0,3
20	13,2 ± 0	-13,123 ± 1,000	5,82 ± 1,30	0,955	0,2

Подобная процедура анализа была применена нами для иммунохроматографического выявления СЭБ.

Визуальное наблюдение иммунохроматограмм СЭБ невооруженным глазом позволяет выявить 15 нг/мл токсина, после 20 мин воздействия проявляющего раствора на иммунохроматограммы – 2,5 нг/мл.

Графики зависимостей показаний рефлектометра от концентрации токсина при проведении иммунохроматографии и последующего проявления (рис. 2,б) хорошо аппроксимировались экспоненциальными зависимостями первого порядка. Результаты аппроксимации приведены в табл. 2.

Как и в случае с выявлением возбудителя сибирской язвы, чувствительность выявления СЭБ увеличивается по мере длительности воздействия проявляющего раствора и достигает 200 пг/мл. Выигрыш в чувствительности выявления токсина с применением рефлектометрии и проявляющего раствора составляет: 9,5 / 0,2 = 47,5 раза, а по сравнению с регистрацией невооруженным глазом без применения проявляющего раствора 15,0 / 0,2 = 75,0 раз.

Полученные нами данные свидетельствуют, что процедура ИХрА, с применением проявляющего раствора, содержащего соли серебра и гидрохинон, с последующей рефлектометрической регистрацией результата, позволяет достичь чувствительности, превышающей чувствительность твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА), без существенного изменения формата аналитической процедуры (табл. 3).

Для удобства проведения анализа нами предложен экспериментальный образец тест-системы, позволяющий хранить все компонен-

Таблица 3

Сравнительные характеристики ИХрА и ТИФА

Параметр	ИХрА	ИХрА с применением проявляющего раствора	ТИФА
Чувствительность выявления спор *B. anthracis*, м.к./мл	$1{,}0 \cdot 10^6$	$3{,}7 \cdot 10^4$	$1{,}0 \cdot 10^5$
Чувствительность выявления СЭБ, нг/мл	15	0,2	1,0–2,0 [18]
Время анализа, мин	20	45	120
Необходимость промывок в ходе анализа	Нет	Нет	Да
Регистрация результатов анализа	Визуальная	Рефлектометрия	Спектрофотометрия
Условия хранения компонентов теста	Комнатная температура	Комнатная температура	6 ± 2 °С
Срок годности теста, мес	24	24	24

Рис. 3. Внешний вид иммунохроматографического теста.

1 – общая упаковка ИХТ; 2 – упаковка для иммунохроматографических тестов; 3 – иммунохроматографические тесты; 4 – буфер анализа; 5 – навеска нитрата серебра; 6 – деионизованная вода; 7 – емкость для проявляющего раствора; 8 – навеска гидрохинона; 9 – раствор 0,5 М лимонной кислоты .

ты при комнатной температуре (рис. 3). Известно, что разбавленные водные растворы нитрата серебра и гидрохинона нестабильны, разлагаются под действием света и тепла. Поскольку проявляющий раствор готовится непосредственно перед применением, нами предложена тест-система, в которой компоненты проявляющего раствора – гидрохинон и нитрат серебра – хранятся отдельно в виде готовых сухих навесок, рассчитанных на добавление определенного объема буфера анализа и раствора лимонной кислоты. Это позволяет хранить все компоненты при комнатной температуре в течение нескольких лет и допускает кратковременное повышение температуры хранения до плюс 35°С, без ущерба для аналитических характеристик тест-системы.

Заключение

Усиление контраста аналитической и контрольной зон иммунохроматографического теста путем воздействия солей серебра и гидрохинона (проявляющий раствор) позволяет выявлять споры сибирской язвы и стафилококковый энтеротоксин типа В с чувствительностью, превышающей чувствительность обычных ИХТ в 4 и 6 раз при визуальной регистрации невооруженным глазом.

Приборная рефлектометрия иммунохроматограмм позволяет регистрировать зависимости интенсивности окрашивания аналитической зоны ИХТ от концентрации аналита до, и после воздействия проявляющего раствора. Математическая обработка таких зависимостей дает выигрыш в чувствительности обнаружения в 27 и 75 раз для спор возбудителя сибирской язвы и СЭБ соответственно, по сравнению с визуальной регистрацией невооруженным глазом иммунохроматограмм, без применения проявляющего раствора. Проведение стадии проявления и последующей рефлектометрии иммунохроматограмм несколько увеличивает время проведения анализа, однако не меняет в целом его формат и дает значительный выигрыш в чувствительности. Предложен состав экспериментальной тест-системы повышенной чувствительности для проведения ИХрА с применением проявляющего раствора, в состав которого входит нитрат серебра и гидрохинон. Указанная тест-система может долговременно храниться при температуре окружающей среды. Предложенный нами подход продуктивен в отношении иммунохроматографических тест-систем для выявления других патогенных микроорганизмов и токсинов. Достижение желаемого аналитического эффекта ИХрА может зависеть от состава проявляющего раствора, способа его нанесения на готовую иммунохроматограмму, условий и времени экспозиции. По-видимому, для каждой тест-системы эти факторы должны быть подобраны индивидуально.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скопинская С.Н., Ярков С.П. Создание диагностических тест-систем на основе иммунохроматографии и наночастиц гексацианферрата(II) железа(III). *Медицина экстремальных ситуаций*. 2013; 2: 76-85.
2. Ярков С.П., Третьяков С.И., Башарова Л.А., Злобин В.Н. Индикация возбудителей особо опасных заболеваний с помощью иммунохроматографии и видеоцифрового анализа. *Вестник РАМН.* 2007; 12: 22-6.
3. Wong R.C., Tse H.Y. *Lateral flow immunoassay*. N-Y, Humana Press. 2009; 223.
4. Zherdev A.V., Dzantiev B.B. *Ways to reach lower detection limits in lateral flow immunoassays. Rapid Test –Advances in Design, Format and Diagnostic Applications*. InTechOpen. 2018; 9–43.
5. Шиленко И.В., Ярков С.П., Скопинская С.Н., Злобин В.Н. Комплект для выявления возбудителей особо опасных заболеваний и токсинов люминесцентным иммунохроматографическим методом. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2008; 2: 46-50.
6. Gupta S., Huda S., Kilpatrick P.K., Velev O.D. Characterization and optimization of gold nanoparticle-based silver-enhanced immunoassays. *Analytical Chemistry*. 2007; 79(10): 3810–20.
7. Rodriguez M.O., Covian L.B., Garcia A.C., Blanco-Lopez M.C. Silver and gold enhancement methods for lateral flow immunoassays. *Talanta*. 2016; 148: 272–8.
8. Anfossi L., Di Nardo F., Giovannoli C., Passini C., Baggiani C. Increased sensitivity of lateral flow immunoassay for ochratoxin A through silver enhancement. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013; 405 (30): 9859–67.
9. DryginY.F., Blintsov A.N., Grigorenko V.G., Andreeva I.P., Osipov A.P., Varitzev Y.A., Uskov A.I., Kravchenko D.V, Novikov V.K., Atabekov J.G. High_Sensitivity Express Immunochromatographic Method for Detection of Plant Infection by Tobacco Mosaic. *Virus Biokhimiya*. 2009; 74(9): 1212-20.
10. Drygin Y.F., Blintsov A.N., Grigorenko V.G., Andreeva I.P., Osipov A.P., Varitzev Y.A., Uskov A.I., Kravchenko D.V., Atabekov J.G. Highly sensitive field test lateral flow immunodiagnostics of PVX infection. *Applied Microbiology Biotechnology*. 2012; 93: 179–189.
11. Panferov V.G., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Post-assay growth of gold nanoparticles as a tool for highly sensitive lateral flow immunoassay .Application to the detection of potato virus X. *Microchimica Acta*. 2018;185: 506.
12. Panferov V.G., Safenkova I.V., Byzova N.A., Varitsev Y.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Silver-enhanced lateral flow immunoassay for highly-sensitive detection of potato leafroll virus. *Food and Agricultural Immunology*. 2018; 29: 445-57.
13. Panferov V.G. , Safenkova I.V., Varitsev Y.A., Drenova N.V., Kornev K.P., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Development of the sensitive lateral flow immunoassay with silver enhancement for the detection of Ralstonia solanacearum in potato tubers. *Talanta.* 2016; 152: 521–30.
14. Byzova N.A., Zherdev A.V., Sveshnikov P.G., Sadykhov E.G., Dzantiev B.B. Development of an immunochromatographic test system for the detection of Helicobacter pylori antigens. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2015; 51(5): 608–17.
15. Liu C.C., Yeung C.Y., Chen P.H., Yeh M.K., Hou S.Y. Salmonella detection using 16S ribosomal DNA/RNA probe-gold nanoparticles and lateral flow immunoassay. *Food Chemistry.* 2013; 141 (3): 2526– 32.
16. Wang J, Chen M, Sheng Z. Development of colloidal gold immunochromatographic signal-amplifying system for ultrasensitive detection of Escherichia coli O157:H7 in milk. *RSC Advances.* 2005; 5: 62300–5.
17. Titov A.A., Shilenko I.V., Morozov A.A., Yarkov S.P., Zlobin V.N. Development and optimization of immunoassays for the detection of botulinum toxins. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2012; 48 (2): 222-8.
18. Germanchyuk V.G., Utkin D.V., Scherbakova S.A. Analysis of modern methods and means of express indication of toxins. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2012; 112(1): 51-4. (in Russian)
18. Германчук В.Г., Уткин Д.В., Щербакова С.А. Анализ современных методов и средств экспрессной индикации токсинов. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2012; 112 (1): 51-4.

REFERENCES

1. Skopinskaya S.N., Yarkov S.P. Creation of diagnostic test systems based on immunochromatography and hexacyanferrate nanoparticles (ii) of iron (iii*). Medicina ekstremalnyh situaciy.* 2013; 2: 76-85. (in Russian)
2. Yarkov S.P., Tretyakov S.I., Basharova L.A., Zlobin V.N. Indication of pathogens of particularly dangerous diseases with immunochromatography and video digital analysis. *Vestnik RAMN.* 2007; 12: 22-6. (in Russian)
3. Wong R.C., Tse H.Y. *Lateral flow immunoassay*. N-Y, Humana Press. 2009; 223.
4. Zherdev A.V., Dzantiev B.B. *Ways to reach lower detection limits in lateral flow immunoassays. Rapid Test –Advances in Design, Format and Diagnostic Applications*. InTechOpen. 2018; 9–43.
5. Shilenko I.V., Yarkov S.P., Skopinskaya S.N., Zlobin V.N. kit for the detection of pathogens of especially dangerous diseases of toxins by luminescent immunochromatographic method. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2008; 2: 46-50. (in Russian)
6. Gupta S., Huda S., Kilpatrick P.K., Velev O.D. Characterization and optimization of gold nanoparticle-based

silver-enhanced immunoassays. *Analytical Chemistry*. 2007; 79(10): 3810–20.
7. Rodriguez M.O., Covian L.B., Garcia A.C., Blanco-Lopez M.C. Silver and gold enhancement methods for lateral flow immunoassays. *Talanta*. 2016; 148: 272–8.
8. Anfossi L., Di Nardo F., Giovannoli C., Passini C., Baggiani C. Increased sensitivity of lateral flow immunoassay for ochratoxin A through silver enhancement. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013; 405 (30): 9859–67.
9. DryginY.F., Blintsov A.N., Grigorenko V.G., Andreeva I.P., Osipov A.P., Varitzev Y.A., Uskov A.I., Kravchenko D.V, Novikov V.K., Atabekov J.G. High_Sensitivity Express Immunochromatographic Method for Detection of Plant Infection by Tobacco Mosaic. *Virus Biokhimiya*. 2009; 74(9): 1212-20.
10. Drygin Y.F., Blintsov A.N., Grigorenko V.G., Andreeva I.P., Osipov A.P., Varitzev Y.A., Uskov A.I., Kravchenko D.V., Atabekov J.G. Highly sensitive field test lateral flow immunodiagnostics of PVX infection. *Applied Microbiology Biotechnology*. 2012; 93: 179–189.
11. Panferov V.G., Safenkova I.V., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Post-assay growth of gold nanoparticles as a tool for highly sensitive lateral flow immunoassay .Application to the detection of potato virus X. *Microchimica Acta*. 2018;185: 506.
12. Panferov V.G., Safenkova I.V., Byzova N.A., Varitsev Y.A., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Silver-enhanced lateral flow immunoassay for highly-sensitive detection of potato leafroll virus. *Food and Agricultural Immunology*. 2018; 29: 445-57.
13. Panferov V.G. , Safenkova I.V., Varitsev Y.A., Drenova N.V., Kornev K.P., Zherdev A.V., Dzantiev B.B. Development of the sensitive lateral flow immunoassay with silver enhancement for the detection of Ralstonia solanacearum in potato tubers. *Talanta.* 2016; 152: 521–30.
14. Byzova N.A., Zherdev A.V., Sveshnikov P.G., Sadykhov E.G., Dzantiev B.B. Development of an immunochromatographic test system for the detection of Helicobacter pylori antigens. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2015; 51(5): 608–17.
15. Liu C.C., Yeung C.Y., Chen P.H., Yeh M.K., Hou S.Y. Salmonella detection using 16S ribosomal DNA/RNA probe-gold nanoparticles and lateral flow immunoassay. *Food Chemistry.* 2013; 141 (3): 2526– 32.
16. Wang J, Chen M, Sheng Z. Development of colloidal gold immunochromatographic signal-amplifying system for ultrasensitive detection of Escherichia coli O157:H7 in milk. *RSC Advances.* 2005; 5: 62300–5.
17. Titov A.A., Shilenko I.V., Morozov A.A., Yarkov S.P., Zlobin V.N. Development and optimization of immunoassays for the detection of botulinum toxins. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2012; 48 (2): 222-8.
18. Germanchyuk V.G., Utkin D.V., Scherbakova S.A. Analysis of modern methods and means of express indication of toxins. *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2012; 112(1): 51-4. (in Russian)

Поступила 08 апреля 2019
Принята в печать 09 сентября 2019

ХРОНИКА, ИНФОРМАЦИЯ

НЕКРОЛОГ

ЛЕВИЦКИЙ ВАЛЕРИЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ

4 сентября 2019 г. на 81-м году жизни скончался Валерий Валентинович Левицкий.

Валерий Валентинович родился в 1938 г. в городе Ташкенте.

В 1956 г. поступил в Ленинградский медицинский институт, после окончания которого в 1962 г. работал врачом в различных медицинских организациях системы Третьего Главного управления при Минздраве СССР.

С 1979 г., работая в центральном аппарате Третьего Главного управления при Минздраве СССР в должности инспектора-врача, начальника отдела, заместителя начальника Управления, внес большой вклад в совершенствование оказания лечебно-профилактической помощи работникам предприятий промышленности с особо опасными условиями труда.

В 1986 г. принимал участие в медицинском обеспечении работ по ликвидации последствий катастрофы на ЧАЭС. Награжден Орденом «Дружба народов»

Валерий Валентинович в 2001 г. возглавил вновь созданный отдел медицинских и гигиенических проблем уничтожения химического оружия Федерального управления «Медбиоэкстрем».

Под руководством В.В. Левицкого начаты работы по разработке и утверждению инструктивно-методических документов по профилактике, диагностике, клинике и лечению острых и хронических поражений отравляющими веществами, проведению восстановительно-реабилитационных мероприятий в отношении граждан, занятых на работах с химическим оружием, оказанию экстренной медицинской помощи при возникновении чрезвычайных ситуаций .

При непосредственном участии Валерия Валентиновича создавалась система медицинского обслуживания персонала объектов по уничтожению химического оружия и граждан, проживающих в зонах защитных мероприятий, надежно функционирующая до полного уничтожения химического оружия в Российской Федерации в 2017 г.

Валерий Валентинович принимал активное участие в подготовке законодательных, нормативных и правовых актов по вопросам социальной поддержки граждан, занятых на работах с химическим оружием, граждан, получивших профессиональные заболевания в результате работ с ним, а также граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий объектов по хранению и уничтожению химического оружия.

Светлая память о талантливом враче и руководителе, патриоте России навсегда останется в сердцах его коллег, соратников и друзей.