



005045478

На правах рукописи

ЧАРОВА
Татьяна Александровна

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИИ
У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ
ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

14.03.04 – токсикология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

– 7 ИЮН 2012

Волгоград

2012

Работа выполнена в Федеральном государственном унитарном предприятии «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Филатов Борис Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Ливанов Георгий Александрович**

доктор медицинских наук, профессор **Сидорин Геннадий Иванович**

доктор медицинских наук, профессор **Чепур Сергей Викторович**

Ведущая организация: Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства.

Защита состоится "11" СЕНТЯБРЯ 2012 г. в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.030.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России) по адресу: 192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ФГБУН ИТ ФМБА России.

Автореферат разослан «31» сентября 2012 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор **Луковникова Любовь Владимировна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Проблема отдаленных последствий острых отравлений фосфорорганическими соединениями (ФОС) является актуальной в промышленной гигиене и токсикологии, так как затрагивает не только медико-биологические вопросы, но и социально-правовые аспекты. Ее актуальность к настоящему времени приобретает особое значение в связи с производственным процессом уничтожения химического оружия нервно-паралитического действия (ФОВ), поскольку при самом строгом соблюдении мер безопасности нельзя исключить риск взаимодействия персонала этих производств с ФОВ, являющимися чрезвычайно токсичными и опасными химическими веществами [Филатов Б.Н. и др., 2004]. Кроме отравляющих веществ синтезировано и продолжает синтезироваться большое количество широко используемых в технике, в быту и сельском хозяйстве фосфорорганических соединений «мирного» назначения с антихолинэстеразным механизмом действия, контакт с которыми (или передозировка) может стать причиной, как единичных случаев отравлений, так и массовых поражений. Это, прежде всего, фосфорорганические инсектициды (хлорофос, дихлофос, метафос, карбофос и др.) и фосфорорганические лекарственные средства (пирофос, фосфакол, армин, нибуфин и др.), а также фосфорорганические присадки к смазочным маслам, синтетическим волокнам, фосфорорганические полимеры [Бадюгин И.С. и др., 2006; Лужников Е.А., Суходолова Г.Н., 2009; Гребенюк А.Н., Минаев Д.Ю., 2010].

Многолетние исследования изучения исходов острых поражений высокотоксичными фосфорорганическими соединениями сформировали представление об отдаленных психоневрологических последствиях острых отравлений заринном и зоманом, их клиническом проявлении, характере течения [Смирнов В.К. и др., 1979; Казантинова Г.М. и др., 1988; Мусийчук Ю.И., Янно Л.В., 1988, 1997]. Разработанные вопросы диагностики, дифференцированной терапии дали врачу возможность обоснованно проводить лечение этой категории больных [Казантинова Г.М. и др., 1998]. Однако, несмотря на решение многих вопросов, эффективность лечения таких больных остается невысокой, что делает актуальным поиск новых подходов к исследованию этой проблемы [Чарова Т.А., 2002; Янно Л.В. и др., 2002; Петров А.Н. и др., 2004]. На путях этих исканий неизбежно возникают вопросы патогенеза.

Необходимо отметить, что к настоящему времени не решен вопрос об основных звеньях патогенеза отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений заринном и зоманом. Роль антихолинэстеразного эффекта высокотоксичных ФОВ в развитии острых отравлений доказана убедительно [Голиков С.Н., 1972]. Однако развитие спустя ряд лет после острой интоксикации психоневрологических последствий у пострадавших нельзя объяснить лишь этим фактором. Как показывает наш опыт наблюдения за лицами, перенесшими острые

отравления зарином и зоманом на бывших производствах данных веществ, у 90,6% среди них развились отдаленные психоневрологические последствия. Проводимая антидотная терапия в начальном периоде острого отравления была эффективной, однако не обеспечила профилактики отдаленных последствий. Антидотная терапия, играя существенную роль в профилактике состояний необратимости патологического процесса в токсикогенной фазе, не оказывает лечебного влияния при формировании данного процесса в соматогенной фазе острого отравления [Лужников Е.А., 2010]. Можно предположить, что антихолинэстеразный механизм действия высокотоксичных ФОВ, сыграв ведущую роль в развитии клиники острого отравления, выступил и в роли пускового фактора, который вызвал сложные нарушения в центральной нервной системе. Последнее не могло не затронуть связи этой системы с другими регулирующими системами организма. В частности, в эндокринной системе, главная роль которой заключается в регуляции обменных процессов и поддержании состояния равновесия в организме [Горизонтов П.Д., 1981; Држевецкая И.А., 1994; Арапова С.Д. и др., 2008]. Определенный интерес в связи с этим представляют данные экспериментальных исследований, в результате которых авторы выходят за рамки традиционного понимания отставленных полиневропатий как результата сугубо нейротропного действия фосфорорганических соединений [Шульга В.Я., 2002; Пушкин А.С. и др., 2003]. С позиций этих исследований патогенетический механизм данного токсического поражения скорее связан с влиянием на всю триаду регуляции гомеостаза, а именно – эндокринные, иммунные и нервные звенья.

Согласно данным литературы факт участия эндокринной системы в сложном комплексе как специфических, так и неспецифических адаптационных процессов является общепризнанным [Кузьмина Л.П. и др., 2004]. Любые изменения во внешней и внутренней среде сопровождаются функциональными изменениями на уровне желез внутренней секреции, адекватными характеру и силе дестабилизирующих воздействий. Длительное время внимание исследователей, изучавших эндокринный компонент стрессовых реакций, было направлено исключительно на систему гипоталамус – аденогипофиз – корковое вещество надпочечников. Однако за последние годы накоплены данные об участии гипоталамо-постгипофизарной системы в реализации общего адаптационного синдрома [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2001; Арапова С.Д., 2008]. Важное место в этой системе, помимо надпочечников, принадлежит и щитовидной железе. Хорошо известно, что тиреоидные гормоны, принимая активное участие в процессах окислительного фосфорилирования, являются необходимым звеном в системе обеспечения механизмов адаптации [Забродин Н.А., 2007]. Ни один из эндокринных органов не связан так очевидно с регуляцией кислородного обмена в организме, как щитовидная железа. Следует учитывать также, что тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия. В многочисленных экспериментах было доказано, что щитовидная

железа вовлекается в защитную реакцию фактически сразу после начала влияния стрессующего фактора [Соболев В.И., 1976; Баженов Ю.И., Сыдыков Б.К., 1981; Гайдарова Е.В., 1994].

Выраженные эндокринные сдвиги, характерные для стрессовых реакций, наблюдаются как при массивном однократном воздействии на организм токсичных веществ техногенной природы, так и при длительном воздействии химических факторов малой интенсивности [Чураков А.Н. и др., 2001; Курляндский Б.А., 2004]. Наряду с неспецифическим вовлечением эндокринной системы в защитно-приспособительные реакции, химические вещества техногенной природы способны оказывать непосредственное негативное влияние на структуру и функцию эндокринных желез. В этом случае можно говорить о специфическом участии эндокринной системы в процессах адаптации.

Тем не менее, в доступной литературе нет клинических работ по комплексному изучению функционального состояния надпочечников, щитовидной железы, симпатoadреналовой системы (САС) у лиц, перенесших острые отравления ФОВ. Между тем, их роль во многих жизненно важных процессах организма, в формировании его защитных функций, а также многообразии клинических проявлений психоневрологических последствий острых отравлений заринном и зоманом, сложности их терапии определили большой теоретический интерес к данной проблеме и дали основание к ее изучению.

Цель исследования

Обоснование патогенетической роли нейрогормональных нарушений в развитии психоневрологических последствий острых интоксикаций ФОВ и разработка тактики дифференцированной лекарственной терапии.

Задачи исследования

1. Провести комплексную оценку состояния здоровья лиц, перенесших острую интоксикацию ФОВ.
2. Исследовать функциональную активность симпатoadреналовой системы, щитовидной железы, надпочечников у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений ФОВ с учетом степени тяжести заболевания.
3. Проследить изменение функциональной активности изучаемых эндокринных желез в формировании ведущих синдромов отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений ФОВ и обосновать их диагностическую значимость.
4. Оценить динамику исследуемых показателей активности симпатoadреналовой системы, щитовидной железы, надпочечников у больных в процессе лечения.
5. Обосновать направления патогенетической терапии у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций ФОВ, исходя из их эндокринного механизма действия.

Научная новизна исследования. Принципиально новым в диссертационной работе является обоснование роли эндокринных нарушений в формировании отдаленных психоневрологических последствий после острых отравлений ФОВ.

Наиболее существенными результатами работы являются следующие:

– Сформулировано современное представление об отдаленных последствиях острого отравления ФОВ.

– Впервые доказана диагностическая значимость определения уровня глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, катехоламинов у лиц, перенесших острые отравления ФОВ и имеющих отдаленные психоневрологические последствия.

– Определена роль эндокринных желез в формировании ведущих синдромов отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений ФОВ.

– Впервые разработан и апробирован алгоритм диагностических мероприятий и тактики назначения дифференцированной лекарственной терапии больным после перенесенной острой интоксикации ФОВ.

– Обоснованы и внедрены в практику патогенетические схемы лечения лиц с отдаленными последствиями острых интоксикаций ФОВ.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о механизмах воздействия ФОВ на организм человека. При этом острая химическая травма выполняет роль пускового фактора, запускающего развитие сложных нейро-гормональных нарушений, приводящих к развитию качественно нового профессионального заболевания – отдаленные психоневрологические последствия острого отравления ФОВ. Такое понимание определяет особенности практических подходов к их диагностике, лечению и профилактике.

Практическая значимость работы. Выполненные исследования позволили разработать практические рекомендации по использованию показателей активности щитовидной железы, коры надпочечников, симпатoadреналовой системы в качестве диагностических критериев эффективности лечения отдаленных последствий острых отравлений ФОВ. Полученные данные дают возможность патогенетически обоснованно планировать и проводить лечебные и реабилитационные мероприятия лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций ФОВ, решать экспертные вопросы.

Материалы диссертационного исследования должны использоваться специалистами медицинских учреждений при решении вопросов диагностики, лечения и экспертизы заболеваний у лиц, перенесших острые интоксикации ФОВ.

По материалам настоящих исследований разработан ряд **нормативно-методических, программных и информационных материалов** различного уровня:

• Инструкция для врачей «Клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности при острых профессиональных отравлениях ФОВ». Утверждена руководителем Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации 13.07.2000 г.

• «Методические рекомендации о порядке проведения экспертизы по установлению причинной связи заболеваний граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий, устанавливаемых вокруг объектов по хранению химического оружия и объектов по уничтожению химического оружия, с функционированием объектов». Утверждены руководителем Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Министерстве здравоохранения Российской Федерации 22.05.2001 г.

• Методические указания «Использование автоматизированного комплекса приборов валеологической диагностики для оценки состояния здоровья работников объектов уничтожения химического оружия». Утверждены руководителем Федерального медико-биологического агентства 01.12.2005 г., рег. № 37-05.

• «Инструкция о порядке проведения медицинского освидетельствования военнослужащих, обязательных медицинских осмотров гражданского персонала Вооруженных Сил Российской Федерации, отбираемых для службы (работы), проходящих службу (работающих) с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию, граждан, проходивших военную службу с токсичными химикатами, относящимися к химическому оружию, и установления причинной связи заболеваний с воздействием токсичных химикатов, относящихся к химическому оружию». Утверждена Начальником Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации начальником медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации (2006 г.).

• Безопасность, медицина труда и экология человека при уничтожении люизита, иприта и их смесей: Учебное пособие / Мусийчук Ю.И., Чарова Т.А., Каспаров А.А. и др.; под ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы. – М.: «Слово», 2006. – 348 с.

• Безопасность, медицина труда и экология человека при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ: Учебное пособие / Каспаров А.А., Мусийчук Ю.И., Чарова Т.А., Янно Л.В. и др. – под ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы. – М., 2007. – 419 с.

• Основы безопасности, профессиональной и экологической медицины при уничтожении химического оружия в России: Руководство для врачей / Каспаров А.А., Рева В.Д., Уйба В.В., Мусийчук Ю.И., Чарова Т.А. и др.; под общ. ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы, В.В. Уйбы. – М.: ФГОУ ИПК ФМБА России, 2008. – 744 с.

- Программа для ЭВМ «Алгоритм» – система принятия медицинской службой решений по организации работ при чрезвычайных химических ситуациях. Авторы: Филатов Б.Н., Хворостова Т.А., Чарова Т.А., Клаучек В.В. Зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 20 августа 2008 г., свид. о гос. рег. № 2008613966.

- Альбом иллюстративных материалов по курсу «Медико-экологические аспекты уничтожения химического оружия» / Бушманов А.Ю., Мусийчук Ю.И., Чарова Т.А., Широков А.Ю.; под ред. В.А. Рогожникова. – Москва, 2007. – 49 с.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Гормональные нарушения являются основой формирования отдаленных последствий острых отравлений зарином и зоманом.

2. У больных, перенесших острое отравление фосфорорганическими веществами, имеется патогенетическая связь между функциональными нарушениями глюкокортикоидной функции надпочечников, симпатoadреналовой системы, щитовидной железы и формированием синдромов отдаленных психоневрологических последствий.

3. Своевременное выявление изменений гормонального статуса у больных, перенесших острые отравления фосфорорганическими веществами и его коррекция применением гормонов или средств, стимулирующих гормонально-гуморальные механизмы, позволяют повысить эффективность лечения отдаленных последствий острых отравлений ФОВ.

Апробация и практическая реализация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на 5 Всероссийской научно-практической конференции 16 Центрального военного специализированного госпиталя МО России «Экология, здоровье, человек», посвященной 70-летию военного полигона (Шиханы, 1998), научно-практической конференции, посвященной 50-летию Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве Российской Федерации (Москва, 1998), научно-практической конференции, посвященной 50-летию организации санитарно-эпидемиологического надзора Федерального управления «Медбиоэкстрем» (Москва, 2000), Всероссийской научно-практической конференции «Социально-гигиенические проблемы оценки состояния здоровья и медицинского обслуживания работающих в современных условиях» (Москва, 2001), семинаре-конференции «Медицинское обеспечение процессов уничтожения химического оружия» (Москва, 2001), научно-практической конференции «Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами», посвященной 40-летию ФГУП НИИГПЭЧ (Санкт-Петербург, 2002), II научно-практической конференции «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия» (Москва, 2004), II научно-практической конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе

Федерального медико-биологического агентства» (Москва, 2006), втором съезде военных врачей медико-профилактического профиля вооруженных сил Российской Федерации «Современные проблемы военной профилактической медицины, пути их решения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2006), VII научно-практической конференции «Проблемы и перспективы санаторно-курортного лечения и реабилитации в здравницах России» (Сочи, 2006), III научно-практической конференции «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия» (Москва, 2006), Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России (Санкт-Петербург, 2007), I научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и неврологической помощи в системе ФМБА России» (Москва, 2007), I научно-практической конференции врачей-профпатологов ФМБА России (Северодвинск, 2007), VI Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2007), совместном заседании проблемной комиссии ФМБА России, Санкт-Петербургского отделения Всероссийского общества токсикологов и Ученого совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России (Санкт-Петербург, 2007), IV научно-практической конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия» (Москва, 2008), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Реализация Глобального плана действий по здоровью работающих в Российской Федерации. Проблемы и перспективы» (Москва, 2009), VIII Всероссийском конгрессе «Профессия и здоровье» (Москва, 2009), Всероссийской научно-практической конференции «Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2010), 5-й научно-практической конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия при Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия» (Москва, 2010), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы общей и военной гигиены» (Санкт-Петербург, 2011), Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии» (Санкт-Петербург, 2011), юбилейной научной конференции, посвященной 40-летию ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России «Химическая безопасность России: медицинские и эколого-гигиенические аспекты» (Волгоград, 2011); на *Международных симпозиумах*: «Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия» (Волгоград, 2003), «The 8th International Symposium on Protection Against Chemical and Biological Warfare Agents» (Гетеборг, Швеция, 2004),

«Symposium on Chemical, Biological, Nuclear and Radiological threats»(Тампере, Финляндия, 2006).

Внедрение результатов работы. Полученные в ходе диссертационного исследования материалы использованы при подготовке комплекса инструктивно-методических, программных и информационных материалов различного уровня и внедрены:

– *в научно-исследовательскую работу* клинического отдела ФГУП «НИИ ГТП» ФМБА России;

– *в лечебно-диагностическую и экспертную работу* Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградский медицинский клинический центр Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУЗ «ВМКЦ ФМБА России»), Центра профпатологии по проблемам воздействия на организм особо вредных химических факторов и отдалённых последствий их воздействия ФМБА России, Волгоградского областного центра профпатологии при Комитете по здравоохранению Администрации Волгоградской области;

– *в учебный процесс* на кафедре гигиены, эпидемиологии и экологии человека Федерального государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства» (ежегодные выездные семинары последипломного образования врачей регионов уничтожения химического оружия 2000 – 2011 г.г.).

Личный вклад автора. Автор самостоятельно сформировала и в процессе исследования скорректировала направление и дизайн исследования.

Автор работы лично провела сбор и анализ эпидемиологических данных; отбор пациентов основной группы, сбор анамнеза, клиническое обследование данных лиц, анализ данных клинико-функциональных и лабораторных методов обследования, подбор и назначение схем лечения, оценила клиническую эффективность терапии.

Все полученные результаты статистически обработаны лично автором. На всех этапах исследования (от постановки задач, их клинической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях) вклад автора является определяющим.

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в виде 62 печатных работ в отечественных и зарубежных научных изданиях, включая 4 монографии, а также 11 публикаций в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 248 страницах компьютерного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, главы, посвященной методам, материалам и объему исследований, главы с изложением результатов собственных исследований и главы с их обсуждением, выводов, списка литературы. Список литературы содержит 392 источника, из них 333 отечественных и 59 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 36 рисунками и 40 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Организация, объем и методы исследований

Исследования выполнены по основному плану научно-исследовательских работ Федерального государственного унитарного предприятия «Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП «НИИ ГП» ФМБА России) в рамках федеральной целевой программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации».

Объект исследования – работники бывшего производства ФОВ Волгоградского открытого акционерного общества «Химпром» (ВАО «Химпром»).

Для решения поставленных задач в работе были применены современные и общепринятые эпидемиологические, клинико-статистические, клинико-функциональные, а также лабораторные методы исследования.

Для оптимизации исследования работа выполнялась в виде отдельных этапов, которые, обладая самостоятельностью, последовательно решали поставленные перед автором задачи (рис. 1).

I этап исследования был посвящен оценке заболеваемости работников бывших производств по наработке фосфорорганических отравляющих веществ. На данном этапе проводились:

1. Оценка состояния здоровья 2365 человек, работавших в производстве зарина и зомана и не имевших случаев зафиксированных острых интоксикаций этими соединениями. При анализе в качестве базового медицинского документа использованы амбулаторные карты, в которой последовательно, с начала работы в производстве, отражены показатели обращаемости за медицинской помощью, заболеваемости, результаты периодических медицинских осмотров. Для изучения динамики здоровья у лиц, работавших в контакте с высокотоксичными ФОВ, прослежена заболеваемость и после прекращения работы в контакте с этими веществами (переход в другое производство, выход на пенсию и т.д.).

В зависимости от степени возможного риска воздействия токсичных веществ обследуемый контингент был разделен на профессионально-производственные группы (ППГ). В ППГ-1 включены 479 мужчин и 537 женщин, которые в своей производственной деятельности имели наибольший риск воздействия ФОВ. В ППГ-2 включены 356 мужчин и 668 женщин, имевшие эпизодический контакт с заринном или зоманом. Контрольную группу (ППГ-3) составили 137 мужчин и 188 женщин, работавшие на территории ВАО «Химпром», но не имевшие контакта с химическими веществами.

Анализ заболеваемости персонала бывшего производства ФОВ (зарина и зомана) проводился ретроспективно с учетом профессионально-производственной группы, возраста, стажа работы, этапов функционирования производства. При формировании стажевых и возрастных

групп в качестве статистической единицы наблюдения использовано понятие человеко-год, учитывающее не только абсолютное число работников, но и количество проработанных лет. Заболеваемость рассчитывалась на 100 человеко-лет.



Рис. 1. Дизайн исследования

2. Оценка данных динамического наблюдения на протяжении более 50 лет за состоянием здоровья с целью выяснения структуры исходов острых отравлений зарином или зоманом у 139 работников ВОАО «Химпром»,

достоверно перенесших их. С этой целью автором проведен ретроспективный анализ медицинской документации: историй болезни (2470), амбулаторных карт (1400), результатов медицинских осмотров, а также использованы данные более чем за 20-летний период собственных наблюдений за данными пациентами.

3. Оценка функционального состояния нервной системы в динамике и выявление формирования симптомов отдаленных последствий острого отравления заринном и зоманом у 125 человек. Она проводилась на основании заключений регулярных традиционных врачебных осмотров невропатолога, психиатра, терапевта-профпатолога и данных параклинического обследования. Последнее включало: электрофизиологические исследования (реоэнцефалография, электроэнцефалография, полисомнография), вегетативные пробы (Ашнера, Боголепова, клино-, ортостатическая). С помощью комплексного нейропсихологического метода [Лурия А.Р., 1980] изучалось состояние высших корковых функций. Интенсивность установленных психоневрологических симптомокомплексов определялась методом оценки по шкале суждений и в сопоставимых единицах от 0 до 3 баллов.

4. Изучение общей заболеваемости за период функционирования производства, выяснение особенностей течения соматических заболеваний и их роли в состоянии здоровья у 125 лиц, перенесших острые отравления заринном или зоманом. При обследовании пациентов в условиях стационара применялся комплекс современных клинико-биохимических, инструментальных и рентгенологических методов исследования, позволяющих оценить состояние практически всех органов и систем.

Проведенный комплекс клинико-эпидемиологических исследований позволил заключить, что формирование психоневрологических нарушений происходит только в группе лиц, перенесших острые отравления ФОВ и обосновать современное представление об отдаленных последствиях острого отравления заринном или зоманом.

II этап исследования был направлен на выявление роли нейрогормональных нарушений в развитии психоневрологических последствий острых интоксикаций заринном и зоманом.

В качестве основной группы исследования были приняты 125 человек с отдаленными психоневрологическими последствиями. Ведущим критерием включения данного контингента в обследование была документально зафиксированная острая интоксикация заринном или зоманом в анамнезе, подтвержденная данными санитарно-гигиенического расследования. В зависимости от степени тяжести поражения центральной нервной системы пациенты, перенесшие острые поражения ФОВ, были разделены на три группы: I – лица с токсической энцефалопатией (56 человек), II – с астеноорганическим синдромом (25 человек) и III – с функциональными нарушениями в виде астеновегетативного, астеноневротического синдромов, вегетососудистой дистонии (44 человека). Среди обследованных больных

51% составили мужчины, 49% – женщины. Средний возраст мужчин составлял $58,9 \pm 2,1$ лет, женщин – $57,8 \pm 2,0$ лет. Большинство обследуемых (64%) в прошлом работали аппаратчиками или лаборантами основных цехов производства ФОВ.

Для оценки функционального состояния коры надпочечников изучалась глюкокортикоидная и андрогенная функции железы. С этой целью в плазме крови определяли содержание суммарных, свободных и связанных с белком 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) по методу Л.В. Павлихиной [Павлихина Л.В., 1973] и 17-кетостероидов (17-КС) в моче по модифицированному методу Циммермана [Чиркин А.А., 2002].

Состояние катехоламинового обмена у пациентов оценивали по уровню суточной экскреции с мочой адреналина (А), норадреналина (НА), диоксифенилаланина (ДОФА) флюориметрическим методом по Э.Ш. Матлиной и соавт. [Матлина Э.Ш. и др., 1974], что позволяло судить об интенсивности процессов биосинтеза катехоламинов и о резервных возможностях симпатoadреналовой системы. На основании изучения циркадной динамики экскреции катехоламинов с мочой по данным анализа четырех порций мочи, собранных в интервале времени: от 21 до 7 часов (ночная порция), 7-11, 11-15 и 15-21 часов у наблюдаемых больных, были определены типы биоритмальной активности САС [Меньшиков В.В., 1970; Васильев В.Н., Чугунов В.С., 1985], вычислены коэффициенты А/НА, НА/ДОФА, ДОФА/А+НА [Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П., 2001].

Функциональное состояние щитовидной железы оценивали при помощи радиоиммунологического анализа (РИА) уровня тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3) в сыворотке крови с помощью стандартных тест-наборов [Сливнов В.Н., 1978; Филатов А.А. и др., 1991]. В качестве нуклида в них использован ^{125}I как гамма-излучатель с периодом полураспада 56 дней и энергией 0,03 Кэв. Радиометрия проб проведена на гамма-счетчике «Гамма-1». Все исследования выполнены дуплетом.

Все биохимические исследования выполнялись сотрудниками клинического отдела с использованием унифицированных методик клинической биохимии. Для оценки белковосинтетической и ферментативной функций печени анализировались следующие показатели: билирубин (общий, прямой, непрямой), сулемовая, тимоловая пробы, аспаратаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), серин- и треониндегидратазы [Мужиченко А.В., Недогода В.В., 1981; Камышников В.С., 2009]. Изучались и оценивались показатели липидного обмена: общий холестерин ($ХС_{общ}$), холестерин во фракциях липопротеидов ($ХС\alpha$ -ЛП, $ХС\beta$ -ЛП, $ХС$ пре β -ЛП), основные классы липопротеидов и их подклассы (ЛПВП₂, ЛПВП₃, ЛПНП, ЛПОНП), уровень триглицеридов (ТГ), рассчитывался холестериновый коэффициент атерогенности ($Ккс = ХС_{общ} - ХС\alpha$ -ЛП / $ХС\alpha$ -ЛП) [Тихонов В.П. и др., 1981; Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1984; Камышников В.С., 2009].

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось по данным электрокардиографии, эхокардиографии, уровню систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Стадию гипертонии устанавливали согласно критериям Всероссийского научного общества кардиологов 2008 г.

Анализ полученных показателей проводили в зависимости от группы исследования, а также с учетом преобладающего синдрома в клинике отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений зарином или зоманом при поступлении больных в стационар и после проведенного лечения.

Контрольную группу по лабораторным методам исследования составили 50 практически здоровых человек, не имеющих достоверных различий по полу и возрасту от лиц основной группы обследования.

III этап исследования был посвящен оценке эффективности медикаментозных мероприятий, направленных на коррекцию выявленных гормональных нарушений и клинических проявлений отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином или зоманом у наблюдаемых больных.

В процессе лечения 125 больным с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом динамически назначались пять лекарственных комплексов. С учетом сопутствующих заболеваний пациенты получали симптоматическую терапию. Проводимое лечение было направлено на снятие или уменьшение эмоциональной лабильности, проявлений невротизации, вегетативных нарушений, гормональных расстройств, восстановление нарушенного сна, улучшение интеллектуально-мнестических функций, мозгового кровообращения. Изучение гормонального статуса пациентов проводилось дважды: при поступлении пациентов в клинику до назначения лекарственных комплексов и повторно – после проведения курса корректирующей терапии.

На основании результатов всех трех этапов исследования был установлен механизм формирования отдаленных психоневрологических последствий после острого отравления зарином или зоманом и разработан алгоритм диагностических мероприятий и тактики назначения лекарственной терапии у данной категории больных.

Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel. Для количественных переменных были вычислены показатели среднего значения (M) \pm среднее абсолютных значений отклонений точек данных от среднего ($M \pm m$). Для качественных переменных были оценены частоты встречаемости данных показателей во всех сравниваемых группах. Для принятия статистически значимых решений уровень достоверности p принимал значение меньше 0,05 ($p < 0,05$) [Галиуллин А.Н. и др., 2000; Кучеренко В.З., 2011].

Результаты собственных исследований и их обсуждение

В условиях бывшего производства зарина и зомана ВОАО «Химпром» на различных этапах функционирования следует отметить неодинаковые условия труда. Первый (начальный) этап характеризовался несовершенством технологии производства, многократными превышениями предельно допустимых концентраций токсичных веществ в воздухе рабочей зоны, отсутствием должного контроля за соблюдением правил техники безопасности, недостаточным медицинским наблюдением за работающим контингентом. Второй (стабильный или штатный) этап отмечен модернизацией оборудования, улучшением условий труда, санитарного надзора и качества медицинского обслуживания. Реконструкция поточных линий в отделении налива проведена на третьем (завершающем) этапе производства, после чего наработка ФОВ была прекращена.

Несовершенство технологии производства фосфорорганических веществ на начальном этапе, отсутствие должного контроля за соблюдением правил техники безопасности и эксплуатации средств индивидуальной защиты не позволили избежать аварийных ситуаций и острых поражений персонала.

Ретроспективный анализ данных медицинской документации более чем за 40 лет, собственные наблюдения в течение ряда лет за 139 лицами, которые перенесли острые отравления заринном или зоманом при их производстве, позволили составить представление об их исходах (рис. 2).

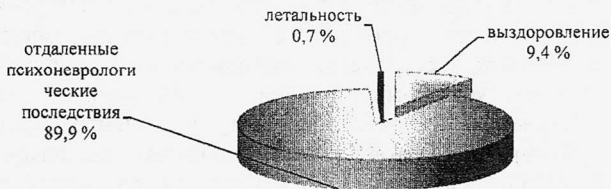


Рис. 2. Исходы острых отравлений заринном или зоманом

Признаки поражения центральной нервной системы были выявлены у 89,9% пострадавших (125 человек). Формированию органических поражений всегда предшествовали функциональные нарушения: начальные симптомы поражения центральной нервной системы развивались спустя 4 – 5 лет относительного «благополучия» после острого отравления, астеноорганический синдром – $10,3 \pm 1,4$ лет, а токсическая энцефалопатия – $12,8 \pm 1,3$ лет.

Функциональные поражения нервной системы характеризовались последовательным развитием астеновегетативного, астеноневротического

синдромов, вегетососудистой дистонии (III группа), органические – формированием астеноорганического синдрома (II группа) и токсической энцефалопатии средне-тяжелой степени (I группа). К моменту завершения работ по производству ФОВ и реконструкции на ВОАО «Химпром» среди лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом выявлено 35,2% больных с функциональными и 64,8% – с органическими поражениями центральной нервной системы. Данное обстоятельство и частота поражения центральной нервной системы позволили синдромокомплекс психоневрологических нарушений у больных расценивать как отдаленные последствия острого отравления.

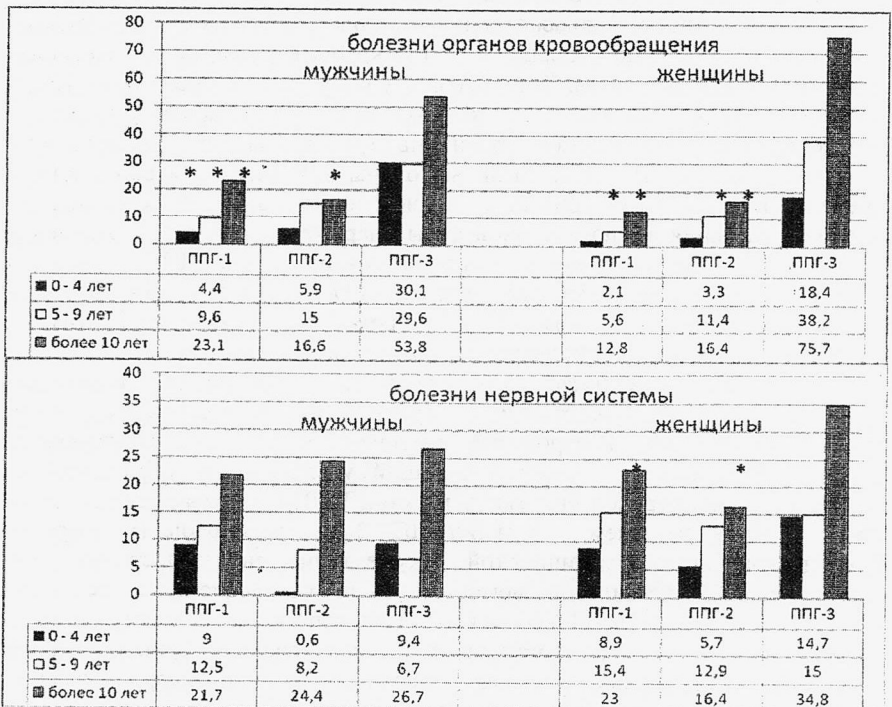
Для обоснования данного положения прослежена динамика здоровья лиц (2365 человек), работавших с заринном, зоманом и не перенесших острые отравления данными веществами. Оценка распространенности и структуры заболеваемости работников проводилась с учетом возраста, стажа работы, профессионально-производственной группы наблюдения.

В ППГ-1 были включены лица, которые в своей производственной деятельности имели наибольший риск воздействия ФОВ. К ним отнесены 479 мужчин и 537 женщин – аппаратчики, начальники смен, слесари-ремонтники, контролеры ОТК, пробоотборщики и др., которые работали в отделениях синтеза и налива продуктов. Лица, входящие в эту группу, имели постоянный контакт с ФОВ, особенности химического производства определяли необходимость применения средств индивидуальной защиты изолирующего типа (костюм Л-1). В ППГ-2 были включены 356 мужчин и 668 женщин, имевшие эпизодический контакт с заринном или зоманом. В основном это рабочие отделения заключительной фазы снаряжения изделий и отделений производства, где работали с другими токсикантами. ППГ-3 являлась контрольной: ее составили 325 человек (137 мужчин и 188 женщин), работавшие на территории ВОАО «Химпром», но не имевшие контакта с химическими веществами (аппарат обслуживания, управления).

В целом структура заболеваемости работников изучаемых профессионально-производственных групп соответствовала структуре заболеваемости лиц контрольной группы (ППГ-3) соответствующего возраста. Установлен достоверно больший удельный вес обращений по поводу болезней нервной системы у мужчин ППГ-1 в возрастные периоды 40-49 и 50-59 лет, чем у мужчин ППГ-3 соответствующего возраста. Проведенный анализ медицинской документации свидетельствовал, что обращения за медицинской помощью были обусловлены в основном патологией периферической нервной системы, корешковыми расстройствами (люмбалгия). Реже диагностировались переходящие функциональные нарушения центральной нервной системы, которые корригировались назначаемым лечением и не трансформировались в динамике в органическую патологию. Кроме того, после 60 лет удельный вес болезней нервной системы работников ППГ-1 снижался. Достоверное увеличение с возрастом

во всех группах наблюдения и ведущее место после 50 лет заболеваний органов кровообращения соответствует мнению об их выявляемости при эпидемиологических обследованиях среди других слоев населения [Кодочигова А.И., Киричук В.Ф., 2005; Федорова В.И., 2006].

Изучение уровня обращений за медицинской помощью по поводу заболеваний нервной системы в зависимости от стажа работы не выявило достоверных различий в различных профессионально-производственных группах, более того женщины ППГ-1 и ППГ-2 со стажем работы более 15 лет достоверно реже обращались к врачам по поводу данной патологии, чем стажированные женщины ППГ-3 (рис. 3). Работники ППГ-1 и ППГ-2 во всех стажевых подгруппах достоверно реже работников ППГ-3 обращались за медицинской помощью и по поводу болезней органов кровообращения, что было обусловлено более высоким исходным уровнем здоровья (отбор при предварительном медицинском осмотре), динамическим медицинским контролем (периодические медицинские осмотры, до- и послесменные осмотры), реабилитационно-оздоровительными мероприятиями (ежегодное профилактическое лечение в условиях профилактория, санатория).



Условные обозначения: * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении со стажевой подгруппой ППГ-3

Рис. 3. Распространенность отдельных нозологий в профессионально-производственных группах в различные стажевые периоды

Таким образом, в целом структура заболеваемости работников изучаемых профессионально-производственных групп не отличалась от структуры заболеваемости лиц контрольной группы (ППГ-3) соответствующего возраста. Ведущее место после 50 лет во всех группах наблюдения занимали заболевания органов кровообращения. Формирования синдромокомплекса психоневрологических нарушений у лиц, работавших с заринном, зоманом и не перенесших острые отравления данными веществами, в отличие от лиц, пострадавших при производстве ФОВ, не зафиксировано.

При оценке клиники отдаленных психоневрологических последствий острого отравления у пострадавших при производстве зарина и зомана были определены ведущие симптомокомплексы, которые регистрировались у больных как с функциональными, так и органическими поражениями центральной нервной системы, а степень их выраженности достоверно отражала глубину поражения (табл. 1). Клинические проявления характеризовались качественными различиями. Так, интенсивность симптомокомплекса эмоциональных расстройств у больных III группы составляла $2,1 \pm 0,1$ балла, а у больных II группы $2,3 \pm 0,1$ балла, что было меньше, чем у пациентов I группы. Эмоциональные расстройства сочетались с интеллектуально-мнестическими нарушениями, интенсивность которых была наиболее выражена у больных I и II группы. У пациентов III группы они проявлялись преимущественно в нарушении внимания, повышенной психической утомляемости при эмоциональной и умственной нагрузке, которые относительно быстро проходили при их исключении. У больных I и II группы, наряду с этими симптомами, выявлялись нарушения памяти, мышления, снижение способности к абстрагированию, концентрации, интеллекта. Эмоциональные расстройства и интеллектуально-мнестические нарушения имели наибольший удельный вес среди других симптомокомплексов.

Таблица 1

Интенсивность психоневрологических симптомокомплексов (в баллах) у больных с отдаленными последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Психоневрологические симптомокомплексы	Группы обследуемых		
	I n=56	II n=25	III n=44
Астения:			
- физическая	$3,3 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$	$1,9 \pm 0,2^*$
- психическая	$3,3 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,1^*$	$1,9 \pm 0,2^{*+}$
Эмоциональные расстройства	$3,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1^*$	$2,1 \pm 0,1^*$
Интеллектуально-мнестические нарушения	$2,8 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1^{*+}$
Нарушения сна	$2,9 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^*$	$1,7 \pm 0,2^*$
Головные боли	$2,9 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$	$2,0 \pm 0,1^*$
Психопатологические синдромы	$1,6 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1^*$	$0,5 \pm 0,2^{*+}$
Изменения личности	$3,5 \pm 0,1$	$2,6 \pm 0,1^*$	$1,9 \pm 0,2^{*+}$
Пароксизмы	$1,5 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,1$	$1,0 \pm 0,2$

Примечания: 1. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с больными I группы;
2. + – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с больными II группы.

Интенсивность личностных нарушений у больных I и II групп составляла в среднем соответственно $3,5 \pm 0,1$ балла и $2,6 \pm 0,1$ балла. У больных III группы изменения личности характеризовались невротоподобными состояниями, рентностью, эгоцентризмом, степень выраженности которых была меньше, чем у лиц I и II группы обследования и составляла $1,9 \pm 0,2$ балла.

Астенические нарушения, как правило, сочетались с распространенными головными болями, степень выраженности которых была значительнее у лиц I и II групп и трудно поддавалась медикаментозной коррекции. Астенизация сочеталась у наблюдаемых больных с психопатологическим синдромом, который проявлялся у пациентов I и II группы синесто-ипохондрическими расстройствами, фобиями (страх смерти, «хульные мысли»), галлюцинациями (слуховые, зрительные), протекающими на фоне гипотимии или депрессии. Интенсивность этого синдрома при органическом поражении центральной нервной системы была наибольшей у больных с токсической энцефалопатией, составляя $1,6 \pm 0,1$ балла. У больных III группы этот синдром был выражен незначительно и в основном проявлялся фобиями (страх преследования).

Интенсивность нарушения сна у больных III и II групп составляла $1,7 \pm 0,2$ балла и $2,0 \pm 0,08$ балла, что было меньше, чем у лиц I группы. Следует отметить, что половина больных первой группы жаловалась на кошмарные сновидения.

Пароксизмы у наблюдаемых больных протекали в виде приступа внезапной слабости или судорог, при этом у больных I группы зафиксированы пароксизмы общих судорог, а у лиц II и III группы — отдельных групп мышц, однако различий в интенсивности проявлений данного симптомокомплекса в наблюдаемых группах не отмечено.

Анализ в динамике течения отдаленных психоневрологических последствий острого отравления ФОВ свидетельствовал о прогрессивном характере, который проявляется не только в нарастании симптомов заболевания, но и в прогрессирующем снижении трудоспособности. Так к моменту закрытия производства, стойкая утрата трудоспособности зарегистрирована у 66 человек, что составило 52,8% среди лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом. Среди лиц со стойкой утратой трудоспособности 92% — инвалиды второй и третьей группы, при этом первая группа инвалидности установлена лишь у лиц, страдающих токсической энцефалопатией (табл. 2).

Особенно высокий был выход на первичную инвалидность в 1970 — 79 г.г., в последующие годы он снизился до 10% в год. Следует подчеркнуть, что выход на первичную инвалидность в отличие от этих лет, в 1952 г. был в молодом, работоспособном возрасте.

Стойкое снижение трудоспособности и выход на инвалидность обследуемых

Группы больных	Пол	Инвалиды	Группа инвалидности		
			1	2	3
I	Мужчины	26 (41%)	3	14	9
	Женщины	24 (39%)	2	12	10
II	Мужчины	6 (19%)	0	2	4
	Женщины	5 (21%)	0	2	3
III	Мужчины	2 (13%)	0	0	2
	Женщины	3 (11%)	0	0	3

Характеризуя клинические особенности течения психоневрологических последствий острого отравления зарином или зоманом, оценивая данные санитарно-гигиенических характеристик по каждому больному, профессиональный анамнез, обращало внимание отсутствие четкой зависимости между тяжестью отдаленных психоневрологических последствий и степенью перенесенного в прошлом острого отравления. Так, тяжесть перенесенных острых интоксикаций у 92,1% пострадавших была легкой степени, а средняя и тяжелая степень отравления была установлена лишь у 4,7 и 3,2% пострадавших. Между тем, у 89,9% лиц впоследствии развились отдаленные психоневрологические последствия, среди которых наибольший процент (64,8%) составила органическая патология центральной нервной системы. Таким образом, перенесенное острое отравление зарином или зоманом легкой степени не исключает развитие тяжелых психоневрологических последствий в отдаленные сроки после него.

Клиническое наблюдение, комплексное параклиническое обследование больных, отсутствие зависимости между тяжестью последствий поражения центральной нервной системы и степенью тяжести перенесенного в прошлом острого отравления ФОВ позволили сделать заключение, что отдаленные последствия острого отравления зарином или зоманом – это самостоятельная форма профессионального заболевания, представляющая сложный симптомокомплекс психоневрологических нарушений, проявляющийся последовательным развитием астении, астеновегетативного и астеновегетативного синдромов, вегетососудистой дистонии, астеноорганического синдрома, токсической энцефалопатии. Для них характерно: полиморфизм симптомов, стадийное развитие функциональных и органических поражений центральной нервной системы, прогрессивное течение, стойкая утрата трудоспособности.

Особенности клинических проявлений психоневрологических нарушений, сроки и динамика их развития обосновывают поиск неантихолинэстеразных механизмов в их формировании.

Исходя из представления о регулирующих системах организма, их единстве, у лиц с отдаленными последствиями острого отравления зарином или зоманом проведено изучение функционального состояния коры надпочечников, щитовидной железы, симпатoadренальной системы, гормоны

и медиаторы которых осуществляют регуляцию многих жизненных процессов и обеспечивают формирование защитно-приспособительных механизмов организма.

Результаты проведенных исследований показали, что среднее содержание суммарных и связанных с белком 11-ОКС в крови у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений заринном или зоманом, независимо от их разделения на группы, было достоверно меньше, чем в контроле (табл. 3). Уровень свободных 11-ОКС был снижен менее заметно ($p > 0,05$), однако их доля в суммарных 11-ОКС была достоверно повышена. Полученные данные указывают, что у обследованных больных в крови отмечалось процентное увеличение доли биологически активной фракции 11-ОКС за счет снижения количества кортикостероидов, связанных с белком. Экскреция 17-КС с мочой у мужчин и женщин изменялась незначительно.

Таблица 3

Содержание гормонов коры надпочечников в крови и моче у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Гормоны коры надпочечников	Группы больных				Группа контроля n=50
	I n=56	II n=25	III n=44	I-III n=125	
11-ОКС суммарные, мкг/л	$89 \pm 5,7^*$ $96 \pm 3,0^*$	$77 \pm 5,9^*$ $94 \pm 3,0^*$	$80 \pm 4,7^*$ $102 \pm 2,0^*$	$82 \pm 5,3^*$ $97 \pm 3,0^*$	$162 \pm 6,0$
11-ОКС связанные с белком, мкг/л	$68 \pm 3,0^*$ $76 \pm 3,0^*$	$59 \pm 4,0^*$ $75 \pm 2,0^*$	$63 \pm 4,0^*$ $82 \pm 5,0^*$	$60 \pm 3,0^*$ $78 \pm 3,0^*$	$134 \pm 6,0$
11-ОКС свободные, мкг/л	$21 \pm 2,0$ $20 \pm 2,0$	$19 \pm 4,0$ $19 \pm 1,0$	$17 \pm 2,0$ $20 \pm 3,0$	$19 \pm 3,0$ $20 \pm 2,0$	$21 \pm 2,0$
11-ОКС свободные	$25,9 \pm 1,9^*$	$24,6 \pm 2,1^*$	$21,2 \pm 2,3^*$	$24,0 \pm 2,1^*$	$12,9 \pm 2,1$
11-ОКС суммарные	$21,0 \pm 1,2^{**}$	$20,1 \pm 1,1^*$	$19,8 \pm 1,3^*$	$20,3 \pm 1,2^*$	
17-КС, мкмоль/сут. (мужчины)	$46,1 \pm 0,6$ $43,6 \pm 1,3$	$39,1 \pm 0,6^*$ $35,0 \pm 2,0^*$	$44,7 \pm 1,0$ $45,4 \pm 0,6$	$43,3 \pm 1,0$ $42,2 \pm 1,0$	$45,7 \pm 1,7$
17-КС, мкмоль/сут. (женщины)	$34,3 \pm 0,6$ $32,5 \pm 0,6$	$32,2 \pm 0,3$ $31,2 \pm 0,3$	$33,2 \pm 1,0$ $33,9 \pm 1,0$	$33,2 \pm 0,6$ $32,5 \pm 0,6$	$32,5 \pm 1,0$

Примечания: 1. В числителе данные до лечения, в знаменателе — после лечения;

2. * — достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения;

3. * — достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Экскреция адреналина и норадреналина с мочой у больных как с органическими, так и функциональными нарушениями центральной нервной системы определялась достоверно пониженной относительно данных лиц контрольной группы (табл. 4). В то же время выделение ДОФА с мочой у больных было слегка повышено (I и II группы) или определялось в пределах нормы (III группа).

Таблица 4

Показатели концентрации катехоламинов в моче у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Катехоламины мочи (нмоль/сут.), коэффициенты	Группы обследованных				
	I n=56	II n=25	III n=44	I-III n=125	Группа контроля n=50
Адреналин	20,2 ± 1,0* 21,8 ± 1,6*	16,3 ± 1,0* 24,0 ± 2,7†	16,9 ± 0,5* 26,2 ± 2,7†	18,0 ± 1,0* 24,0 ± 2,1†	31,1 ± 3,2
Норадреналин	44,3 ± 2,3* 50,8 ± 2,3*†	28,3 ± 1,7* 60,8 ± 2,9*†	35,4 ± 1,7* 77,4 ± 2,9†	36,0 ± 1,7* 63,2 ± 2,3*†	86,2 ± 7,0
ДОФА	231,1 ± 14,4* 190,6 ± 13,6†	239,8 ± 18,2* 204,3 ± 13,1	186,0 ± 12,1 186,0 ± 13,6	219,0 ± 14,1* 193,1 ± 13,1	183,0 ± 10,6
А/НА	0,45 ± 0,02* 0,42 ± 0,03	0,57 ± 0,04* 0,39 ± 0,03†	0,47 ± 0,02* 0,33 ± 0,03†	0,50 ± 0,03* 0,37 ± 0,05†	0,36 ± 0,03
НА/ДОФА	0,19 ± 0,05* 0,26 ± 0,02*	0,11 ± 0,04* 0,25 ± 0,02*†	0,19 ± 0,05* 0,41 ± 0,02†	0,16 ± 0,04* 0,32 ± 0,02*†	0,47 ± 0,03
ДОФА/А+НА	3,58 ± 0,5* 2,62 ± 0,5	5,37 ± 0,5* 2,80 ± 0,3*†	3,55 ± 0,3* 1,79 ± 0,4†	4,05 ± 0,4* 2,21 ± 0,3†	1,56 ± 0,5

Примечания: 1. В числителе данные до лечения, в знаменателе – после лечения;
2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения;
3. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Одновременно в крови больных определялось снижение концентрации тироксина, трийодтиронина (табл. 5).

Таблица 5

Показатели уровня гормонов щитовидной железы в крови у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Группы обследованных	Т ₃ , нмоль/л		Т ₄ , нмоль/л	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
I (n=56)	0,7 ± 0,05*	1,0 ± 0,11**	37,7 ± 0,72*	49,3 ± 2,72**
II (n=25)	0,7 ± 0,58	0,97 ± 0,54	42,3 ± 5,40*	54,5 ± 4,75*
III (n=44)	0,7 ± 0,02*	1,0 ± 0,01**	37,7 ± 1,23*	52,1 ± 3,45**
I-III (n=125)	0,7 ± 0,22*	0,99 ± 0,22*	39,2 ± 2,45*	51,9 ± 3,64**
Группа контроля n=50	1,6 ± 0,003		105,0 ± 2,25	

Примечания: 1. В числителе данные до лечения, в знаменателе – после лечения;
2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения;
3. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Полученные данные указывают на снижение функциональной активности эндокринных желез. Причем, со стороны коры надпочечников оно характеризовалось угнетением преимущественно глюкокортикоидной функции. Снижение концентрации суммарных 11-ОКС в крови больных обусловлено уменьшением фракции, связанной с белком. Учитывая, что транскортин, который обеспечивает связывание 11-ОКС с белком, синтезируется в печени, у обследуемых проведено исследование ее функциональной активности. Оценка функциональных проб печени выявила достоверное снижение показателей тимоловой пробы, содержания аспаратаминотрансферазы и умеренное повышение

аланинаминотрансферазы, серин- и трониндегидратаз относительно лиц контрольной группы (табл. 6).

Таблица 6

Показатели функциональных проб печени у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Показатели проб	Группа больных, n=125		Группа контроля, n=50
	до лечения	после лечения	
Билирубин:			
общий, мкмоль/л	9,07 ± 1,52	9,81 ± 0,78	8,70 ± 0,62
прямой, мкмоль/л	2,42 ± 0,32	2,29 ± 0,20	2,70 ± 0,13
непрямой, мкмоль/л	6,65 ± 0,81	7,52 ± 0,73*	6,00 ± 0,30
Сулемовая, ед.	1,91 ± 0,06	1,90 ± 0,03	1,80 ± 0,03
Тимоловая, ед.	1,36 ± 0,13*	1,67 ± 0,17*	2,50 ± 0,17
АсАТ, мкмоль/ч·мл	0,26 ± 0,01*	0,26 ± 0,03*	0,35 ± 0,02
АлАТ, мкмоль/ч·мл	0,50 ± 0,06*	0,48 ± 0,06	0,36 ± 0,03
Дегидратазы:			
серин, мкмоль/л/ч	36,0 ± 3,60*	17,4 ± 4,63 [†]	20,8 ± 3,76
тронин, мкмоль/л/ч	38,7 ± 5,72*	19,6 ± 7,10 [†]	12,0 ± 1,81

Примечания: 1. [†] – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения;

2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Следует подчеркнуть, что эти изменения не сопровождалось клиническими признаками поражения печени и отражали умеренное нарушение белковосинтетической и ферментативной функции печени. Не исключено, что этот фактор сыграл определенную роль в нарушении транспортной функции транскортина и его роли регулятора содержания биологически активной фракции кортикостероидов в крови. Несмотря на снижение суммарных кортикостероидов, повышена циркуляция их биологически активной фракции. Однонаправленный характер изменений глюкокортикоидной активности надпочечников у больных с различной степенью тяжести заболевания свидетельствует о том, что это общая приспособительная реакция организма в условиях сформировавшейся патологии. Однако она указывает на нерациональную и напряженную работу системы, направленную на поддержание гомеостаза в организме.

Отмечая у больных снижение экскреции катехоламинов с мочой, следует подчеркнуть, что выявленные изменения носили не только характер количественных нарушений. В деятельности САС выявлено нарушение биологического равновесия ее звеньев в сторону преобладания гормонального звена. Это подтверждается анализом показателей коэффициента А/НА (см. табл. 4). Уменьшение показателя коэффициента НА/ДОФА у больных всех групп обследования в среднем до $0,16 \pm 0,04$ указывает, что затруднения в биосинтезе катехоламинов идут на уровне синтеза норадреналина. Наряду с этим, повышение показателя коэффициента ДОФА/А+НА ($p < 0,05$) и содержание ДОФА в моче свидетельствует, что резервные возможности синтеза катехоламинов у больных сохранены. Более глубокие изменения катехоламинового обмена выявлены при оценке биоритмальной активности САС (табл. 7).

Показатели биоритмальной активности САС у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Группы и число обследованных	Время суток, час	Катехоламины мочи, нмоль/час		
		Адреналин	Норадреналин	ДОФА
I n=56	21 – 7	0,90 ± 0,05*	1,41 ± 0,59*	9,27 ± 2,18
	7 – 11	0,98 ± 0,04*	2,36 ± 0,76*	10,90 ± 1,67
	11 – 15	0,76 ± 0,05*	2,54 ± 0,53*	12,32 ± 1,87
	15 – 21	0,81 ± 0,10*	1,77 ± 0,41*	7,65 ± 1,36
II n=25	21 – 7	0,80 ± 0,05*	0,70 ± 0,17*	10,03 ± 3,19
	7 – 11	0,60 ± 0,10*	1,00 ± 0,35*	9,58 ± 2,28
	11 – 15	0,76 ± 0,21*	1,65 ± 0,29*	11,25 ± 2,58
	15 – 21	0,65 ± 0,02*	1,77 ± 0,41*	9,27 ± 1,72
III n=44	21 – 7	0,75 ± 0,05*	1,47 ± 0,59*	6,59 ± 0,25
	7 – 11	0,54 ± 0,10*	1,06 ± 0,53*	6,79 ± 1,36*
	11 – 15	0,70 ± 0,10*	2,48 ± 0,76*	9,17 ± 1,62
	15 – 21	0,87 ± 0,10*	1,12 ± 0,29*	9,37 ± 2,12
Контрольная n=50	21 – 7	0,54 ± 0,05	2,95 ± 0,11	10,03 ± 2,83
	7 – 11	1,58 ± 0,21	5,49 ± 0,17	11,71 ± 1,67
	11 – 15	1,96 ± 0,05	4,31 ± 0,23	11,55 ± 1,01
	15 – 21	1,47 ± 0,10	6,02 ± 0,23	9,78 ± 1,57

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Так у больных установлено повышенное выделение адреналина с мочой в ночное время, более значительное у лиц с токсической энцефалопатией. Отмеченная особенность показывает, что синтез адреналина у больных усилен в ночное время, а низкое содержание норадреналина в моче в это же время позволяет считать, что он идет напряженно. Наряду с этим, у больных зарегистрировано снижение экскреции адреналина и норадреналина с мочой в дневное время суток, то есть в период максимальной физиологической и социальной активности человека.

Оценка циркадных кривых выделения катехоламинов с мочой у каждого больного позволила установить четыре типа биоритмальной активности САС. Частота их регистрации, в определенной степени, зависела от тяжести отдаленных психоневрологических последствий. У 69,5% больных регистрировались так называемые «неблагоприятные типы» (Б, В, Г) биоритмальной активности САС (рис. 4). Для них характерно повышение уровня адреналина в моче в ночное время, сдвиги акрофазы циркадного ритма к вечернему времени суток, двухфазная или инвертированная форма циркадной кривой экскреции катехоламинов. Следует подчеркнуть, что они более чем в два раза чаще зафиксированы у больных с органическими поражениями центральной нервной системы.

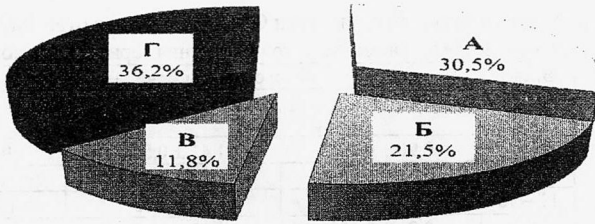


Рис. 4. Частота типов биоритмальной активности САС у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом, %

По мнению исследователей, гипофункция щитовидной железы сопровождается повышением уровня холестерина в крови [Климов А.Н., Никульчева Н.Г., 1984; Забродин Н.А., 2007; Камышников В.С., 2009]. Изучение показателей липидного обмена у лиц с отдаленными последствиями острого отравления зарином или зоманом выявили неоднозначные изменения. Например, повышение уровня общего холестерина у них регистрировалось реже, чем снижение. Его концентрация в крови в среднем у больных I-III групп определялась в пределах нормы, колеблясь в сторону незначительного повышения у больных III группы и понижения у лиц II группы относительно лиц группы контроля (табл. 8). Наряду с этим, повышение уровня холестерина в фракциях β -липопротеидов и пре β -липопротеидов (ХС β -ЛП и ХСпре β -ЛП) выявлялось чаще, чем снижение (соответственно – 61,7% и 51,1%), достигая $2,3 \pm 0,04$ ммоль/л и $0,4 \pm 0,03$ ммоль/л. Подобная направленность этих показателей наблюдалась у больных всех групп обследования, четко выраженная в отношении содержания ХСпре β -ЛП ($p < 0,05$). Уровень холестерина α -липопротеидов в крови (ХС α -ЛП) был снижен у 70,3% больных, составляя в среднем $1,4 \pm 0,16$ ммоль/л, что было достоверно ниже данных группы контроля ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что отчетливое уменьшение его концентрации в крови выявлено у больных с органическими поражениями центральной нервной системы.

Содержание триглицеридов в крови (ТГ) было повышено у 48,8% больных и снижено у 32%, составляя в среднем у всех больных $2,0 \pm 0,20$ ммоль/л. Эта закономерность наблюдалась у всех групп обследования ($p < 0,05$). Однако заметного влияния тяжести отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином или зоманом на уровень триглицеридов не прослеживалось.

Показатели липидного обмена у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом, М±m

Показатели, ммоль/л	Группы обследованных				
	I n=56	II n=25	III n=44	I-III n=125	Контрольная n=50
ХС _{общ}	4,0 ± 0,19	3,9 ± 0,14	4,6 ± 0,23	4,1 ± 0,18	4,15 ± 0,10
ХС _α -ЛП	1,3±0,04*	1,4 ± 0,17	1,7 ± 0,28	1,4 ± 0,16*	1,76 ± 0,10
ХС _β -ЛП	2,2 ± 0,07	2,2 ± 0,03	2,5 ± 0,02*	2,3 ± 0,04	2,16 ± 0,07
ХС _{преβ} -ЛП	0,43±0,04*	0,4±0,04*	0,4±0,03*	0,4±0,03*	0,27 ± 0,02
Кхс	2,2 ± 0,17	2,4 ± 0,27	2,6 ± 0,39	2,4 ± 0,27	1,72 ± 0,37
ЛПВП ₃	25,2 ± 1,05	25,9 ± 1,33	26,8 ± 0,53	26,9 ± 0,97	28,4 ± 2,00
ЛПВП ₂	24,7±0,75*	24,7±1,18*	25,6±0,82*	25,0±0,90*	20,8 ± 0,74
ЛПНП	38,4 ± 1,78*	38,8 ± 2,08	37,6 ± 1,69	38,2 ± 1,85	37,2 ± 1,10
ЛПОНП	11,6 ± 0,44*	9,9 ± 0,26*	8,9 ± 0,68*	10,1 ± 0,46*	19,9 ± 0,67
ТГ	2,2 ± 0,22*	1,8 ± 0,17	2,1 ± 0,21*	2,0 ± 0,20	1,57 ± 0,17

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Изменения содержания липопротеидов в подклассах высокой (ЛПВП₂ и ЛПВП₃) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) также носили разнонаправленный характер. Например, концентрация ЛПВП₂ была повышено у 68,1% и снижена – у 23,4% больных, а ЛПВП₃ – соответственно у 19,2% и 53,1%. Их концентрация составляла в среднем 25,0±0,90 ммоль/л ($p < 0,05$) и 26,9±0,97 ммоль/л ($p > 0,05$), что указывало на повышение первых и отчетливую тенденцию к снижению вторых, более заметную у больных с органическими поражениями центральной нервной системы. Уровень ЛПНП был повышен у 46,8% и снижен у 36,1%, составляя в среднем 38,2±1,85 ммоль/л, свидетельствуя о повышении его содержания по сравнению с группой контроля. Следует отметить, что эта тенденция наблюдалась лишь у больных с органическими поражениями центральной нервной системы. Установлено отчетливое снижение содержания липопротеидов очень низкой плотности в крови (ЛПОНП) больных всех групп обследования ($p < 0,05$). Характер изменений концентрации ЛПВП₃ и ЛПОНП в крови у больных свидетельствовал о напряженном синтезе ЛПВП₂.

Неоднозначные изменения липидного обмена у больных со сложными нейрогормональными изменениями дали основание к следующему предположению: нарушения липидного обмена связаны с нарушением одной из систем гомеостаза в процессе формирования отдаленных последствий острых отравлений – развитием реакции адаптации к измененным связям внутренней среды в условиях сформировавшейся патологии. В связи с этим, была изучена корреляционная связь между уровнем гормонов щитовидной железы и показателями липидного обмена (табл. 9).

Корреляционные связи между содержанием гормонов щитовидной железы в крови и показателями липидного обмена у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом

Показатели, ммоль/л	I группа		II группа		III группа	
	T ₃	T ₄	T ₃	T ₄	T ₃	T ₄
ХС _{общ}	0,56	0,45	-0,05	-0,06	0,07	-0,36
ХС α -ЛП	0,26	0,32	-0,10	-0,10	-0,02	-0,36
ХС β -ЛП	0,49	0,42	0,06	0,10	0,18	-0,24
ХСпре β -ЛП	0,23	0,11	-0,09	-0,17	0,38	-0,05
Кхс	0,01	-0,03	0,10	0,11	0,04	0,42
ЛПВП ₃	0,15	-0,01	-0,23	-0,08	-0,29	-0,17
ЛПВП ₂	0,21	0,08	-0,26	-0,13	0,08	-0,15
ЛПНП	-0,30	-0,15	0,45	0,21	-0,11	0,11
ЛПОНП	0,11	0,24	-0,08	-0,08	0,36	0,35
ТГ	0,24	0,14	0,01	0,18	0,41	-0,06

Прямая корреляционная связь между содержанием ХС_{общ}, ХС β -ЛП в крови и уровнем в ней трийодтиронина ($r=0,56$ и $0,49$) и тироксина ($r = 0,45$ и $0,42$) была определена у больных I группы. У больных III группы умеренные корреляционные связи прослежены между ХС_{общ}, ХС α -ЛП и тироксином ($r = -0,36, -0,36$), а также – ХСпре β -ЛП, ТГ и трийодтиронином ($r = 0,38$ и $0,41$). В умеренной прямой корреляционной связи находились концентрации обоих гормонов щитовидной железы и ЛПОНП ($r = 0,36, 0,35$). В отличие от этих групп у больных II группы выявлена заметная прямая корреляционная связь между уровнем ЛПНП и трийодтиронина ($r = 0,45$). Обращало внимание отсутствие корреляционной связи между холестериновым коэффициентом атерогенности и гормонами щитовидной железы. Полученные данные позволили склониться к мнению о приспособительном характере изменений липидного обмена у обследуемой категории больных в условиях сформировавшихся функциональных изменений щитовидной железы.

Многолетние наблюдения за обследуемыми больными позволяют считать, что особенности клиники у них во многом определяет преобладающий синдром. Оценка функционального состояния коры надпочечников у обследуемых больных выявила зависимость гормональных нарушений от характера преобладающего синдрома в клинике отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений заринном или зоманом (табл. 10).

Содержание гормонов коры надпочечников в крови и моче у больных с преобладающим синдромом в клинике отдаленных психоневрологических последствий острого отравления заринном или зоманом, $M \pm m$

Группа обследованных	11-ОКС, мкг/л			17-КС, мкмоль/сут.	
	суммарные	связанные с белком	свободные	мужчины	женщины
1 группа с преобладанием:					
– астении, n=21	89 ± 4,0*	71 ± 3,0*	18 ± 2,0	54,7 ± 1,0*	45,7 ± 1,0*
– ипохондрии, n=23	91 ± 9,0*	68 ± 6,0*	22 ± 4,0	48,8 ± 1,0	27,7 ± 0,6*
– психопатологических изменений, n=12	88 ± 1,0*	68 ± 3,0*	20 ± 2,0	34,6 ± 0,6*	29,8 ± 0,3*
2 группа с преобладанием:					
– астеновегетативного компонента, n=12	84 ± 7,0*	67 ± 7,0*	84 ± 7,0*	44,3 ± 0,6	27,0 ± 0,3*
– астеноневротического компонента, n=13	71 ± 1,0	52 ± 1,0*	71 ± 1,0	33,9 ± 0,6*	37,7 ± 0,6*
3 группа:					
Астеновегетативный синдром, n=17	81 ± 1,0*	67 ± 1,0*	81 ± 1,0*	46,4 ± 1,0	27,7 ± 1,3*
Астеноневротический синдром, n=14	86 ± 6,0*	66 ± 6,0*	86 ± 6,0*	41,6 ± 1,3	37,7 ± 1,7*
Вегетососудистая дистония, n=13	67 ± 9,0*	50 ± 7,0*	67 ± 9,0*	45,0 ± 0,6	34,6 ± 1,0
Группа контроля, n=50	162 ± 6,0	134 ± 6,0	21 ± 2,0	45,7 ± 1,7	32,5 ± 1,0

Примечание: * -- достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Наиболее низкие показатели суммарных и связанных с белком 11-ОКС в крови были установлены у лиц II группы с преобладанием астеноневротического компонента и у больных вегетососудистой дистонией (III группа). У этих больных же зафиксировано достоверное снижение концентрации свободной фракции 11-ОКС, однако ее процентное отношение к суммарным 11-ОКС определялось повышенным, составляя 22,5±2,1% и 23,5±1,2%. В отношении экскреции 17-КС с мочой такой отчетливой зависимости не зафиксировано.

Наиболее низкое содержание адреналина и норадреналина наблюдалось у больных II группы с преобладанием астеноневротического компонента и у лиц III группы, страдающих вегетососудистой дистонией (табл.11). Оценка коэффициента А/НА не позволяет говорить об отчетливом преобладании одного из звеньев САС у больных II группы с ведущим астеноневротическим синдромом, потому что понижен уровень и адреналина, и норадреналина. У больных вегетососудистой дистонией (III группа) определяется преобладание гормонального звена. В данных группах снижение коэффициента НА/ДОФА до 0,11±0,01 и 0,10±0,01, возможно, указывает на ослабление синтеза норадреналина из ДОФА, а это, в свою очередь, делает напряженным синтез адреналина из норадреналина. Однако необходимо отметить, что резервные возможности у них сохранены. Об этом свидетельствует достаточный уровень ДОФА в моче у больных. Это подтверждается и оценкой

коэффициента ДОФА/А+НА, который у первых равен $6,16 \pm 0,5$, а у вторых – $6,28 \pm 0,5$.

Таблица 11

Показатели экскреции катехоламинов с мочой у обследуемых в зависимости от преобладающего синдрома, $M \pm m$

Группы обследования	Катехоламины мочи, нмоль/сут.			Коэффициенты		
	А	НА	ДОФА	А/НА	$\frac{НА}{ДОФА}$	$\frac{ДОФА}{А+НА}$
<i>І группа с преобладанием:</i>						
– астении (n=21)	17,4±0,27*	54,3±2,3*	244,8±18,2*	0,32±0,03	0,22±0,02*	3,42±0,5*
– ипохондрии (n=23)	19,1±4,3*	48,4±1,7*	216,9±12,1*	0,39±0,04	0,22±0,02*	3,21±0,5*
– психопатологических изменений (n=12)	21,2±2,1*	10,6±0,5*	219,0±11,6*	2,00±0,03*	0,04±0,01*	7,88±0,7*
<i>ІІ группа с преобладанием:</i>						
– астеновегетативного компонента (n=12)	21,8±1,6*	31,9±4,7*	252,9±18,2*	0,68±0,01*	0,12±0,02*	4,70±0,4*
– астеновегетативного компонента (n=13)	10,3±1,6*	22,4±3,5*	201,7±10,6	0,45±0,03*	0,11±0,01*	6,16±0,5*
<i>ІІІ группа:</i>						
Астеновегетативный синдром (n=17)	18,0±1,0*	43,7±1,7*	202,2±18,2	0,41±0,02	0,21±0,03*	3,27±0,4*
Астеновегетативный синдром (n=14)	19,1±1,6*	43,1±1,7*	207,3±13,1	0,44±0,03	0,20±0,02*	3,33±0,4*
Вегетососудистая дистония (n=13)	9,8±1,0*	17,7±2,9*	172,8±12,1	0,55±0,03*	0,10±0,01*	6,28±0,5*
Контрольная группа (n=50)	31,1±3,2	86,2±7,0	183,0±10,6	0,36±0,03	0,47±0,03	1,56±0,5

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

У больных І группы с преобладанием в клинике психопатологического синдрома выявлено резкое снижение концентрации норадреналина в моче, которая достигает лишь $10,6 \pm 0,5$ нмоль/сут. Повышение коэффициента А/НА до $2,0 \pm 0,03$ свидетельствует о выраженном преобладании гормонального звена в деятельности САС у этой группы больных. О нарушении образования норадреналина или повышенном его разрушении в организме больных свидетельствует и низкий показатель НА/ДОФА. Однако и у этих больных сохраняются достаточные резервы возможного синтеза катехоламинов. Содержание ДОФА у них повышено до $219,0 \pm 11,6$ нмоль/сут, а коэффициент ДОФА/А+НА достигает $7,88 \pm 0,7$. У больных І группы с ведущим синдромом астении, ипохондрии преобладания гормонального или медиаторного звена в деятельности САС не выявлено. Вместе с тем, снижение у них коэффициента НА/ДОФА до $0,22 \pm 0,02$ также указывает на напряжение в синтезе норадреналина или его повышенном разрушении.

Оценка функционального состояния щитовидной железы у больных с преобладающим синдромом в клинике отдаленных психоневрологических последствий острого отравления установила те же закономерности, что и при анализе ее по группам обследования (табл. 12).

Показатели содержания гормонов щитовидной железы в крови у обследуемых в зависимости от преобладающего синдрома, $M \pm m$

Группы обследования	Уровень содержания гормонов, нмоль/л	
	T_3	T_4
<i>I группа с преобладанием:</i>		
– астении (n=21)	$0,6 \pm 0,05^*$	$34,0 \pm 3,27^*$
– ипохондрии (n=23)	$0,8 \pm 0,03^*$	$33,0 \pm 3,10^*$
– психопатологических изменений (n=12)	$0,8 \pm 0,08^*$	$42,3 \pm 3,90^*$
<i>II группа с преобладанием:</i>		
– астеновегетативного компонента (n=12)	$0,6 \pm 0,08^*$	$40,5 \pm 2,50^*$
– астеноневротического компонента (n=13)	$0,6 \pm 0,05^*$	$36,1 \pm 2,90^*$
<i>III группа (n=44):</i>		
Астеновегетативный синдром (n=17)	$0,7 \pm 0,08^*$	$38,6 \pm 4,10^*$
Астеноневротический синдром (n=14)	$0,7 \pm 0,07^*$	$38,6 \pm 7,00^*$
Вегетососудистая дистония (n=13)	$0,6 \pm 0,06^*$	$37,4 \pm 3,90^*$
Контрольная группа (n=50)	$1,6 \pm 0,003$	$105,0 \pm 2,25$

Примечание: * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля.

Обращало внимание, что преобладание в клинике синдромов астении, астеновегетативных, астеноневротических нарушений у больных с органическими поражениями центральной нервной системы сопровождалось более низкими показателями уровня T_3 , чем у лиц с преобладанием синдрома ипохондрии и психопатологических нарушений ($p < 0,05$). Уровень T_4 в крови был более низкий у больных токсической энцефалопатией (особенно с преобладанием в клинике синдрома астении и ипохондрии), составляя в среднем $34,0 \pm 3,27$ нмоль/л и $33,0 \pm 3,10$ нмоль/л, что было достоверно ниже данных группы контроля ($p < 0,05$). У больных с функциональными нарушениями центральной нервной системы (III группа) преобладающий синдром в клинике не оказывал заметного влияния на уровень тиреоидных гормонов в крови. Однако он был несколько ниже у больных страдающих вегетососудистой дистонией.

Результаты проведенных исследований обосновывают наличие патогенетической связи между функциональными нарушениями глюкокортикоидной функции надпочечников, симпатоадреналовой системы, щитовидной железы и формированием у больных особенностей клиники последствий острого отравления заринном или зоманом. Регистрируемые однотипные гормональные нарушения у больных как с органическими, так и функциональными поражениями нервной системы, дают основание считать, что в основе их лежит общий механизм формирования ответной реакции регулирующей системы на изменение внутренней среды. Возникнув как реакция приспособления организма на химическую травму, она становится одним из механизмов формирования особенностей отдаленных психоневрологических последствий острого отравления.

Итак, острая химическая травма вызвала у пострадавших диффузные поражения в головном мозге, которые обусловили в дальнейшем нарушение высших корковых функций, приведших к формированию психоневрологических нарушений. Такой взгляд на их развитие находит подтверждение в экспериментальных исследованиях, выявивших морфологические изменения в структурах головного мозга у животных при острой интоксикации ФОВ [Голиков С.Н., 1972; Новикова О.Н. и др., 2007]. Возникшие после химической травмы нарушения высших корковых функций затрагивают нейрогормональные образования головного мозга – гипоталамо-гипофизарную область. Последняя оказывает влияние на функционирование желез второго порядка. Возникнув как ответ на химическую травму, впоследствии их реакция становится приспособительным механизмом, позволяющим организму существовать в условиях формирования патологии. Более того, как показывают наши исследования, этот же механизм обуславливает формирование особенностей клиники отдаленных последствий. При этом возникает своеобразная цепная реакция (рис. 5). Снижение глюкокортикоидной функции надпочечников приводит к выпадению активирующей роли глюкокортикостероидов и угнетению синтеза катехоламинов. Угнетение симпатической медиации приводит к щитовидную железу в гипотиреоидное состояние.

Таким образом, в механизме формирования отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином или зоманом можно выделить два звена: первое – острая химическая травма, выступающая как пусковой фактор изменений регуляторной роли центральной нервной системы; второе – гормональные нарушения, возникающие позже в связи с изменением единства взаимодействия нервно-эндокринной системы – регуляторных систем организма в ответ на изменение его внутренней среды.

В процессе лечения лиц с отдаленными последствиями острого отравления зарином или зоманом применялись пять комплексов. Назначение лекарственных средств проводилось с учетом принципа дифференцированной терапии и было направлено на снятие или уменьшение выраженности психоневрологических нарушений, гормональных расстройств, улучшение мозгового кровообращения. Основу – «ядро» – лекарственного комплекса составили психотропные средства в сочетании с группой витаминов В и С (комплекс №1). Затем в этот комплекс включались по показаниям средства, улучшающие метаболические процессы в клетках головного мозга, действующие на гормонально-гуморальные звенья, нормализующие мозговое кровообращение. Так, в «ядро» включались адаптогены (комплекс №2), стероидные гормоны, тиреоидин (комплекс №3), церебролизин, АТФ, глюкоза и сосудистые средства, улучшающие мозговое кровообращение (комплекс №4), дегидратационные и антигистаминные средства (комплекс №5). В течение года комплексы лекарственных средств №1, №2, №3 динамически назначались всем пациентам с отдаленными

психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом, а комплексы №4 и №5 – лицам с органической стадией заболевания. С учетом сопутствующих заболеваний проводилось симптоматическое лечение.

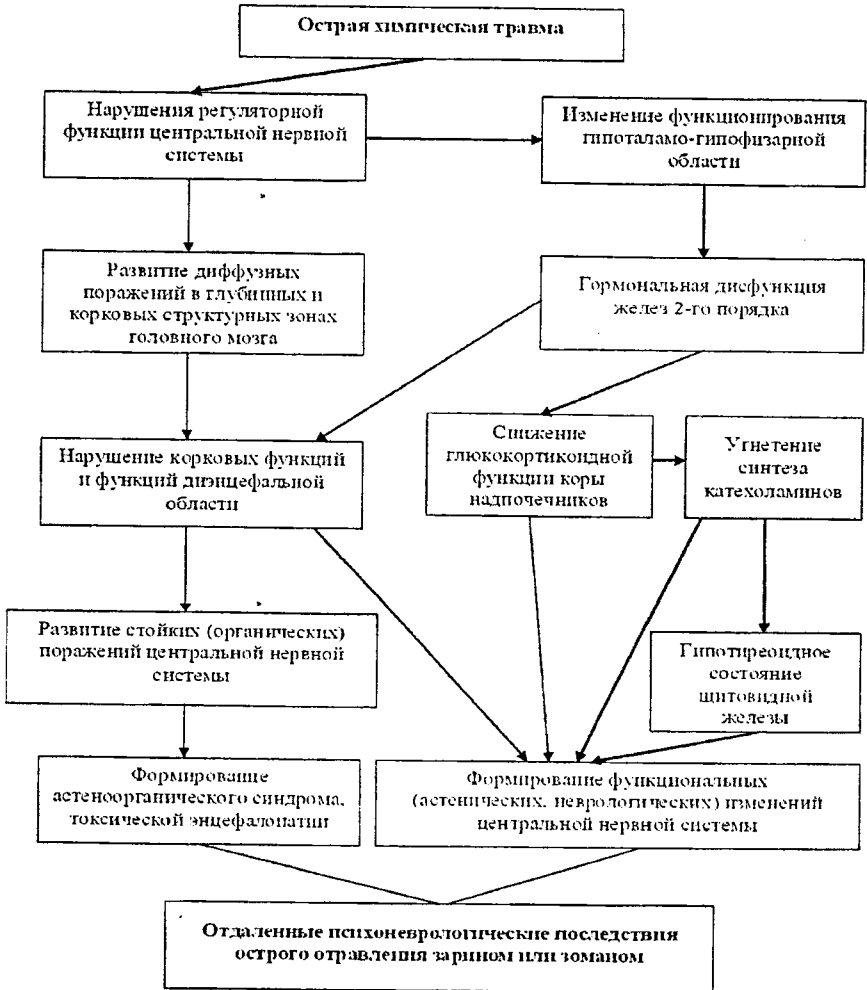


Рис. 5. Механизм формирования отдаленных психоневрологических последствий острого отравления заринном или зоманом

Улучшение функциональной активности эндокринных желез проявилось в достоверном повышении содержания в крови суммарных и связанных с белком 11-ОКС, тироксина, трийодтиронина (см. табл. 3, 5). В суммарных 11-

ОКС уменьшилась доля свободных 11-ОКС. Динамика показателей концентрации 17-КС в моче была не такой отчетливой, но, повышаясь или снижаясь, имела положительную тенденцию к нормализации. Экскреция адреналина и норадреналина с мочой, напротив, достоверно повысилась, а ДОФА – приблизилась к данным группы контроля у больных с органическими поражениями центральной нервной системы и практически нормализовалась у лиц с функциональными нарушениями (см. табл. 4). Существенные изменения произошли в биоритмальной активности катехоламинов. У больных снизилось выделение адреналина с мочой в ночное время (I и II группы) и даже нормализовалось у лиц III группы обследования. Повышение концентрации адреналина, норадреналина в моче в дневное время сопровождалось перемещением их акрофазы к дневному времени суток у больных I и II группы. Улучшился характер циркадных кривых выделения катехоламинов с мочой. Отмеченные изменения указывали на улучшение синтеза адреналина, норадреналина. Он стал менее напряженным, а резервные возможности катехоламинов остались достаточными потребности организма. Положительная динамика отмеченных показателей способствовала выравниванию активности обоих звеньев САС у больных.

Отмечая положительную динамику функционального состояния надпочечников, САС, щитовидной железы в процессе лечения, следует подчеркнуть, что она была особенно выражена у лиц с астенией, астеновегетативными, невротическими проявлениями, страдающих вегетососудистой дистонией. Положительные гормональные и медиаторные изменения сочетались с положительной динамикой клинических симптомов последствий острого отравления. У больных достоверно снизилась эмоциональная лабильность, уменьшились выраженность физической и психической астении, невротических и вегетативных расстройств, вегетососудистой дистонии, улучшились сон, отдельные показатели сердечно-сосудистой системы, липидного обмена. Общая закономерность реагирования клинических и гормональных показателей на проводимое лечение доказывала их взаимосвязь и взаимообусловленность.

Оценка эффективности проводимого лечения в зависимости от лекарственного комплекса свидетельствует, что все пять лекарственных комплексов могут использоваться в терапии больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом. Вместе с тем, необходимо отметить, что наибольший терапевтический эффект оказывали комплекс №2 (включался адаптоген) и особенно комплекс №3 (включались стероидные гормоны, тиреоидин). Данный комплекс лекарственных средств значительно уменьшал интенсивность симптомов астении, нарушений сна, проявлений психопатологического синдрома. Под влиянием последнего повышенная концентрация 17-КС в моче снизилась у мужчин и женщин I группы соответственно на 9,9% и 19,6%, а у лиц III группы – на 4,2% и 15,4%. Их

содержание в моче у лиц I группы приблизилось к норме, а у мужчин III группы практически нормализовалось, достигнув $47,4 \pm 1,0$ мкмоль/сут (табл. 13).

Таблица 13
Динамика содержания 17-КС в моче (мкмоль/сут) у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом в процессе лечения различными комплексами лекарственных средств

Комплексы	I группа		II группа		III группа		
	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	
№1	1	$56,8 \pm 1,0$	$35,7 \pm 0,6$	$42,2 \pm 1,0$	$31,5 \pm 0,6$	$50,9 \pm 0,3$	$30,1 \pm 0,6$
	2	$44,4 \pm 1,0^*$	$34,6 \pm 0,6$	$33,6 \pm 1,0^*$	$33,6 \pm 0,3^*$	$50,9 \pm 0,3$	$29,4 \pm 0,3$
№2	1	$36,4 \pm 0,6$	$29,4 \pm 0,6$	$37,4 \pm 1,0$	$31,8 \pm 0,6$	$67,2 \pm 1,7$	$38,8 \pm 1,0$
	2	$39,2 \pm 0,3^*$	$29,4 \pm 0,6$	$29,8 \pm 0,6^*$	$31,5 \pm 0,6$	$46,1 \pm 1,0^*$	$35,0 \pm 0,6^*$
№3	1	$54,1 \pm 1,0$	$35,7 \pm 1,0$	$35,3 \pm 0,6$	$29,8 \pm 1,0$	$49,5 \pm 1,0$	$42,2 \pm 1,0$
	2	$49,2 \pm 0,6^*$	$28,7 \pm 1,0^*$	$34,6 \pm 0,2$	$27,0 \pm 0,6^*$	$47,4 \pm 1,0$	$35,7 \pm 0,6^*$
№4	1	$34,3 \pm 0,6$	$33,9 \pm 0,3$	$39,5 \pm 0,6$	$29,4 \pm 1,0$	—	—
	2	$33,6 \pm 0,6$	$35,0 \pm 0,6$	$31,5 \pm 0,6^*$	$23,5 \pm 0,6^*$	—	—
№5	1	$57,5 \pm 1,0$	$30,5 \pm 0,6$	$38,4 \pm 1,0$	$48,1 \pm 1,3$	—	—
	2	$48,8 \pm 1,0^*$	$28,0 \pm 0,6^*$	$30,1 \pm 1,0^*$	$38,4 \pm 0,6^*$	—	—

Примечания: 1. 1 – данные до лечения, 2 – данные после лечения;
2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения.

У больных II группы обследования содержание суммарных и связанных 11-ОКС в крови возросло на 49% и 41,3%, а свободных – на 70,0%. Их уровень стал определяться в пределах $82 \pm 3,0$ мкг/л, $65 \pm 1,0$ мкг/л, $17 \pm 0,3$ мкг/л (табл. 14), что было выше исходных данных ($p < 0,05$).

Таблица 14
Динамика содержания 11-ОКС в крови (мкг/л) у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом в процессе лечения различными комплексами лекарственных средств

Комплексы	I группа			II группа			III группа			
	Формы 11-ОКС									
	суммар.	связан.	свобод.	суммар.	связан.	свобод.	суммар.	связан.	свобод.	
№1	1	$85 \pm 1,0$	$67 \pm 2,0$	$18 \pm 1,0$	$80 \pm 3,0$	$58 \pm 3,0$	$16 \pm 0,5$	$88 \pm 2,0$	$70 \pm 2,0$	$17 \pm 2,0$
	2	$88 \pm 1,0^*$	$69 \pm 1,0^*$	$19 \pm 1,0$	$90 \pm 2,0^*$	$69 \pm 3,0^*$	$21 \pm 0,5^*$	$88 \pm 2,0$	$68 \pm 2,0$	$21 \pm 2,0$
№2	1	$92 \pm 1,0$	$69 \pm 1,0$	$22 \pm 1,0$	$74 \pm 3,0$	$61 \pm 2,0$	$15 \pm 0,5$	$79 \pm 3,0$	$62 \pm 0,5$	$16 \pm 0,5$
	2	$98 \pm 1,0^*$	$74 \pm 2,0^*$	$24 \pm 1,0$	$87 \pm 2,0^*$	$68 \pm 2,0^*$	$20,3 \pm 0,5^*$	$92 \pm 3,0^*$	$65 \pm 1,0^*$	$17 \pm 0,5$
№3	1	$85 \pm 2,0$	$67 \pm 1,0$	$18 \pm 1,0$	$55 \pm 3,0$	$46 \pm 3,0$	$10 \pm 0,3$	$63 \pm 3,0$	$50 \pm 3,0$	$13 \pm 0,5$
	2	$94 \pm 2,0^*$	$76 \pm 2,0^*$	$18 \pm 2,0$	$82 \pm 3,0^*$	$65 \pm 1,0^*$	$17 \pm 0,3^*$	$83 \pm 2,0^*$	$66 \pm 2,0^*$	$14 \pm 0,2$
№4	1	$88 \pm 2,0$	$72 \pm 1,0$	$15 \pm 1,0$	$79 \pm 2,0$	$62 \pm 1,0$	$16 \pm 1,0$	—	—	—
	2	$96 \pm 2,0^*$	$72 \pm 2,0$	$19 \pm 1,0^*$	$91 \pm 2,0^*$	$73 \pm 2,0^*$	$19 \pm 0,5^*$	—	—	—
№5	1	$87 \pm 2,0$	$70 \pm 1,0$	$20 \pm 1,0$	$87 \pm 1,0$	$76 \pm 2,0$	$12 \pm 0,5$	—	—	—
	2	$97 \pm 2,0^*$	$71 \pm 1,0$	$20,4 \pm 1,0$	$91 \pm 1,0^*$	$77 \pm 1,0$	$18 \pm 0,5^*$	—	—	—

Примечания: 1. 1 – данные до лечения, 2 – данные после лечения;
2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения.

Под влиянием комплекса №3 сниженный уровень адреналина повысился у больных I – III групп на 27,5%, 37,9%, 127,1%, норадреналина – на 29,9%, 31,2%, 38,1% по сравнению с исходными показателями, а уровень ДОФА у

больных III группы нормализовался ($p < 0,05$). Такая динамика отражала усиление синтеза предшественника адреналина и норадреналина (табл. 15).

Таблица 15

Динамика содержания катехоламинов в моче (нмоль/сут) у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом в процессе лечения различными комплексами лекарственных средств

Комплексы	I группа			II группа			III группа			
	А	НА	ДОФА	А	НА	ДОФА	А	НА	ДОФА	
№1	1	21,8±1,0	28,3±1,7	196,7±10,6	11,4±0,3	28,3±1,1	178,4±4,5	13,0±0,6	30,1±0,5	159,1±5,0
	2	16,3±0,5*	36,0±0,5*	178,9±7,0	11,4±0,5	27,7±0,4	168,8±5,0	19,6±0,5*	38,4±0,4*	179,4±5,5*
№2	1	15,8±0,5	26,0±0,5	164,7±9,6	15,2±0,5	36,0±0,4	154,6±6,0	12,0±0,5	26,0±0,3	154,1±6,5
	2	18,0±0,3*	40,1±0,5*	127,7±7,0*	20,1±0,5*	37,8±0,4*	172,8±5,5*	17,4±0,5*	34,8±0,5*	181,5±5,0*
№3	1	12,0±0,5	25,4±0,4	197,7±7,0	17,4±0,5	37,8±0,5	190,6±5,5	10,3±0,3	26,5±0,4	118,6±8,1
	2	15,3±0,3*	33,0±0,5*	210,9±8,6	24,0±0,5*	49,6±0,4*	192,6±5,5	23,4±0,5*	36,6±0,5*	180,9±5,5*
№4	1	16,9±0,3	27,1±0,5	194,1±6,0	10,3±0,5	32,5±0,5	221,5±0,5			
	2	18,0±0,5	31,9±0,5*	206,8±6,5	15,2±0,5*	36,6±0,5*	190,6±5,5*	-	-	-
№5	1	10,3±0,3	20,0±0,5	166,2±6,5	17,4±0,5	19,5±0,5	160,2±5,5			
	2	10,3±0,5	28,9±0,5*	180,4±6,0	20,1±0,3*	31,3±0,2*	171,3±6,0	-	-	-

Примечания: 1. 1 – данные до лечения, 2 – данные после лечения;

2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения.

Повышение сниженной концентрации T_3 в крови при применении комплекса №3 у больных I – II групп достигло 50% и стало равняться $0,9±0,03$ нмоль/л и $0,9±0,1$ нмоль/л ($p < 0,05$), а у больных III группы концентрация повысилась на 37,5% и достигла $1,1±0,1$ нмоль/л, что было выше исходных показателей ($p < 0,05$). Концентрация T_4 в крови у больных III группы повысилась на 50,5%, а у больных I и II групп – на 40,7% и 30,9% (табл. 16).

Таблица 16

Динамика содержания гормонов щитовидной железы в крови (нмоль/л) у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом в процессе лечения различными комплексами лекарственных средств

Комплексы	I группа		II группа		III группа		
	T_3	T_4	T_3	T_4	T_3	T_4	
№1	1	0,8±0,02	37,1±0,3	0,7±0,02	38,7±0,2	0,7±0,03	34,5±0,2
	2	0,9±0,01*	48,8±0,5*	0,8±0,01*	53,8±0,3*	0,8±0,05	49,2±0,3*
№2	1	0,7±0,03	36,3±0,3	0,7±0,01	37,2±0,2	0,7±0,03	35,1±0,5
	2	0,9±0,02*	49,4±0,5*	0,9±0,02*	51,4±0,5*	0,9±0,02*	51,5±0,5*
№3	1	0,6±0,03	35,8±0,2	0,6±0,03	41,1±0,3	0,8±0,05	34,4±0,5
	2	0,9±0,03*	50,4±0,5*	0,9±0,10*	53,8±0,5*	1,1±0,10*	51,8±0,3*
№4	1	0,7±0,01	34,0±0,5	0,6±0,02	41,6±0,3		
	2	0,9±0,02*	46,0±0,3*	0,8±0,02*	52,8±0,5*	-	-
№5	1	0,7±0,05	38,5±0,3	0,7±0,03	37,4±0,3		
	2	0,8±0,02	49,7±0,5*	0,8±0,01*	55,4±0,3*	-	-

Примечания: 1. 1 – данные до лечения, 2 – данные после лечения;

2. * – достоверно при $p < 0,05$ в сравнении с данными до лечения.

Высокая эффективность комплекса №3 на динамику клинических и гормональных нарушений объясняется выраженным влиянием гормонов на обменные процессы в клетках, тканях, повышением энергетических процессов, нормализующим действием на функции многих систем. Сочетание их с психотропными средствами усиливало влияние на интимные механизмы развития отдаленных психоневрологических последствий острого отравления ФОВ.

Оценка эффективности лекарственных комплексов позволила предложить схему дифференцированного медикаментозного лечения больных (рис. 6).

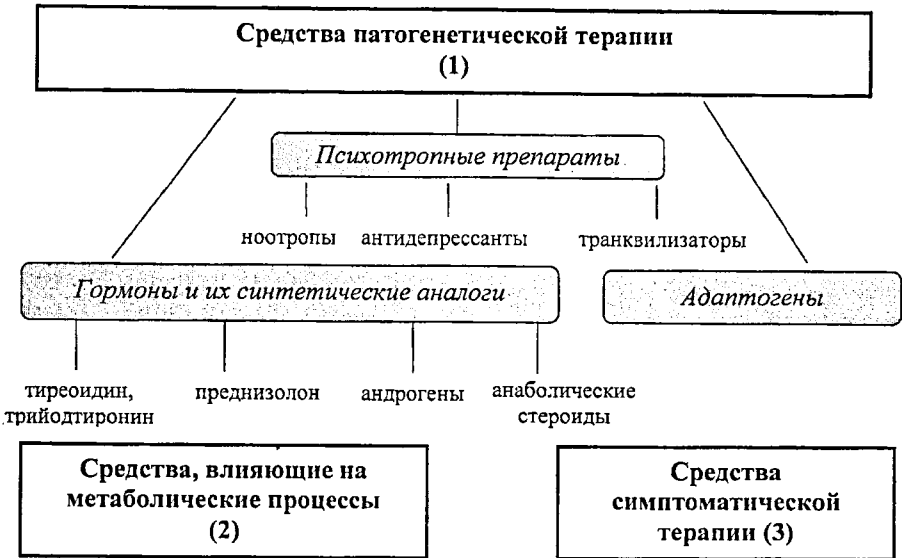


Рис. 6. Схема дифференцированного медикаментозного лечения больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или зоманом

Данная схема является ориентиром в выборе средств лечения. Вместе с тем, очевидно, что обоснованный выбор их в каждом конкретном случае зависит от понимания лечащим врачом особенностей клиники психоневрологических последствий острого отравления, его знаний фармакотерапии. Клинический опыт лечения этих больных позволяет считать целесообразным в каждом случае сочетания двух психотропных средств (ноотропы или антидепрессант с транквилизатором), одного из гормональных средств или адаптогенов, а также препаратов, влияющих на метаболические процессы.

На основании результатов проведенного исследования был разработан алгоритм лечебно-диагностических мероприятий у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления заринном или

зоманом (рис. 7).

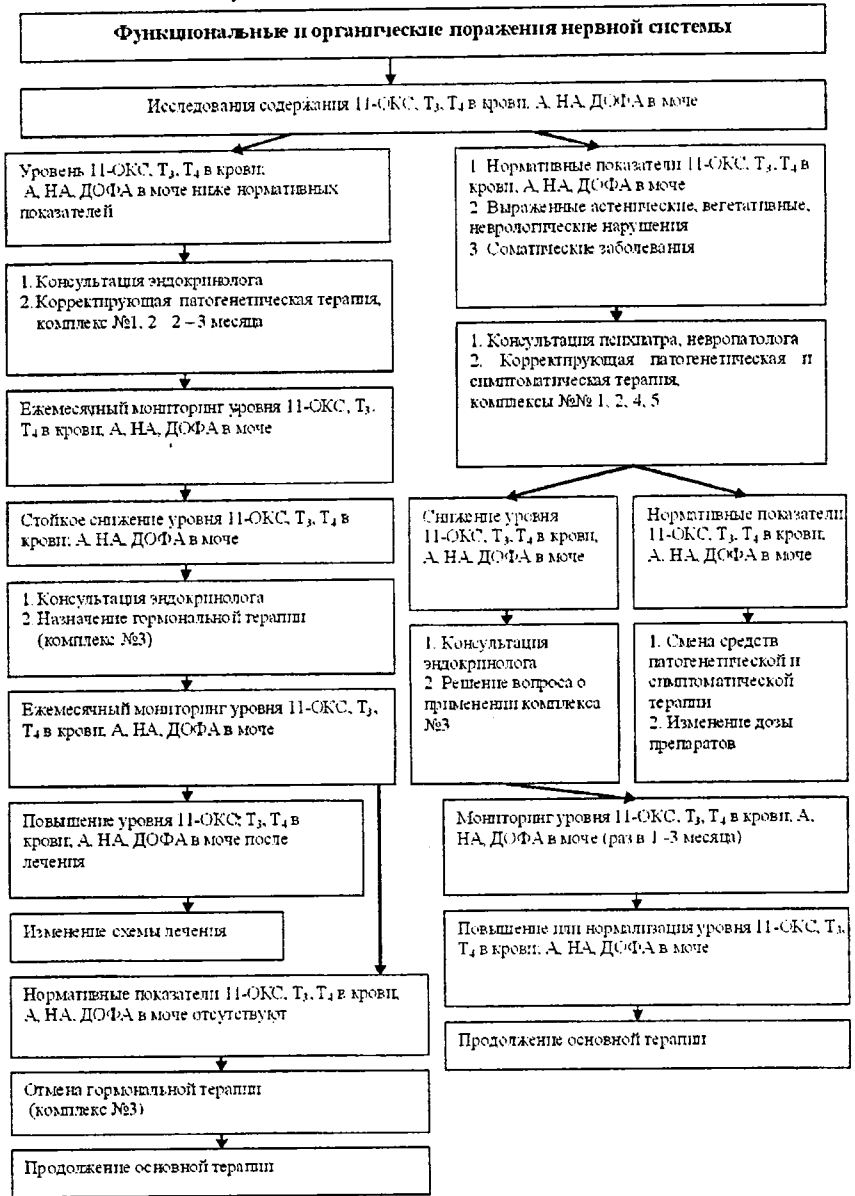


Рис. 7. Алгоритм диагностических мероприятий и тактики лекарственной терапии у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином или зоманом

Представленный алгоритм позволяет соблюсти принцип последовательности и своевременного включения в лечение основных средств патогенетической терапии с учетом функциональных нарушений коры надпочечников, щитовидной железы, симпатoadреналовой системы.

Отмечая достоверно положительный эффект лечения, следует указать, что у больных не наступало полного как клинического выздоровления, так и нормализации гормональных нарушений. Вероятно, это связано с трудностью восстановления нарушенного сложного механизма нейроэндокринной регуляции жизненно важных процессов в организме и тяжестью их полома. Такое понимание проблемы и результаты проведенных исследований свидетельствуют о глубоких изменениях в нейрогормональном звене адаптивных реакций организма у наблюдаемых больных. Именно с этих позиций можно объяснить такой важный клинический признак отдаленных последствий острого отравления зарином или зоманом, как прогрессивное течение психоневрологических нарушений. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что понимание роли нейроэндокринных нарушений в формировании отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином или зоманом позволит врачу своевременно и рационально применить предлагаемую схему дифференцированного медикаментозного лечения этой категории больных.

Полученные в процессе исследования данные позволили сформулировать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. В механизм формирования отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином и зоманом после острой химической травмы, выступившей как пусковой фактор, приведший к нарушению нормального функционирования высших корковых функций центральной нервной системы и изменивший внутреннюю среду организма, включаются гормональные нарушения.

2. У больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином и зоманом снижена функциональная активность коры надпочечников, щитовидной железы, симпатoadреналовой системы как при функциональных, так и органических поражениях центральной нервной системы.

3. Установлено, что эндокринные нарушения определяют клинические особенности психоневрологических последствий острого отравления и способствуют формированию астенических, вегетативных, неврологических синдромов.

4. Положительная динамика гормональных нарушений в процессе лечения имеет диагностическую значимость, так как идет параллельно с улучшением клинических симптомов отдаленных последствий острого отравления зарином и зоманом.

5. Разработанные, апробированные и внедренные в клинику схема лечения и комплексы медикаментозных средств, основанные на патогенетической связи клинико-гормональных нарушений у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острого отравления зарином и зоманом, позволяют повысить эффективность терапии лиц, перенесших острые отравления ФОВ.

6. Отсутствие полного клинического выздоровления и нормализации гормональных нарушений у больных указывает на глубокие изменения в нейрогормональном звене адаптивных реакций организма и обуславливает у них прогрессивное течение отдаленных психоневрологических последствий острого отравления зарином и зоманом.

Список сокращений

11-ОКС	11-оксикортикостероиды
17-КС	17-кетостероиды
А	адреналин
ДОФА	диоксифенилаланин
Кхс	холестериновый коэффициент атерогенности
ЛПВП ₂	подкласс липопротеидов высокой плотности
ЛПВП ₃	подкласс липопротеидов высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
НА	норадреналин
ППГ	профессионально-производственная группа
САС	симпатоадреналовая система
T ₃	трийодтиронин
T ₄	тироксин
ТГ	триглицериды
ФОВ	фосфорорганические отравляющие вещества
ХСа-ЛП	холестерин α-липопротеидов
ХСβ-ЛП	холестерин β-липопротеидов
ХС _{общ}	холестерин общий
ХСпреβ-ЛП	холестерин преβ-липопротеидов

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в научных изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Чарова Т.А. Роль нейроэндокринных механизмов в формировании отдаленных психоневрологических последствий острых отравлений заринном и зоманом / Т.А. Чарова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2005. – Приложение 1(14). – С. 271.
2. Каспаров А.А. Безопасность, медицина труда и экология человека при уничтожении лонизита, иприта и их смесей / А.А. Каспаров, Ю.И. Мусийчук, Т.А. Чарова и др.; под ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы. – М.: «Слово», 2006. – 348 с.
3. Фролов А.С. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья военнослужащих, работающих на объекте уничтожения отравляющих веществ жидко-нарывного действия / А.С. Фролов, Т.А. Чарова, А.А. Кончин, И.Е. Зыкова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2006. – Приложение № 1 (15). – С. 401–402.
4. Каспаров А.А. Профессиональная и производственно-обусловленная заболеваемость: В помощь практическому врачу регионов уничтожения химического оружия / А.А. Каспаров, В.Д. Рева, В.А. Рогожников, Т.А., Чарова и др. – М., 2006. – 90 с.
5. Чарова Т.А. Функциональное состояние щитовидной железы у больных с психоневрологическими последствиями острых отравлений высокотоксичными ФОС / Т.А. Чарова // Гигиена и санитария. – 2007. – № 2. – С. 34–35.
6. Каспаров А.А. Безопасность, медицина труда и экология человека при уничтожении фосфорорганических отравляющих веществ / А.А. Каспаров, Ю.И. Мусийчук, Т.А. Чарова, Л.В. Янно и др.; под ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы. – М., 2007. – 419 с.
7. Чарова Т.А. Роль гормональных факторов в формировании профессиональной патологии после острой интоксикации заринном или зоманом / Т.А. Чарова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3(23). – Приложение № 1. – С. 170.
8. Чарова Т.А. Подходы к дифференцированной терапии лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций заринном или зоманом / Т.А. Чарова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – №3 (23). – Приложение № 1. – С. 170.
9. Каспаров А.А. Основы безопасности, профессиональной и экологической медицины при уничтожении химического оружия в России: Руководство для врачей / А.А. Каспаров, В.Д. Рева, В.В. Уйба, Ю.И. Мусийчук, Т.А. Чарова, Л.В. Янно и др.; под. общ. ред. А.А. Каспарова, В.Д. Ревы, В.В. Уйбы. – М.: ФГОУ ИПК ФМБА России, 2008. – 744 с.
10. Карасев М.В. Опыт решения экспертных вопросов в Центре профпатологии / М.В. Карасёв, Т.А. Чарова, Е.В. Хромченко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 3(23). – Приложение № 1. – С. 162.
11. Чарова Т.А. Патология сердечно-сосудистой системы у лиц с отдаленными последствиями острых интоксикаций заринном, зоманом / Т.А. Чарова, А.С. Фролов // Медицина труда и промышленная экология. – 2009. – № 8. – С. 37–41.
12. Б.Н. Филатов Нейроэндокринные механизмы формирования патологии у лиц, перенесших острые отравления фосфорорганическими веществами / Б.Н. Филатов, Т.А. Чарова. – Токсикологический вестник (принято к публикации). – 2011.
13. Б.Н. Филатов Функциональное состояние коры надпочечников у больных с отдаленными последствиями острых отравлений заринном или зоманом / Б.Н. Филатов, Т.А. Чарова // Вестник ВолГМУ. – 2011. – №3. – С. 46–49.
14. Ледовская Т.И. Методический подход к организации мониторинга здоровья работников бывшего производства химического оружия / Т.И. Ледовская, А.С. Фролов,

Т.А. Чарова, Е.Г. Прокудина // Теоретическая и прикладная экология (принято к публикации). – 2011.

15. Чарова Т.А. Обмен катехоламинов у больных с отдаленными последствиями острых отравлений заринном или зоманом / **Т.А. Чарова** // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2011. – Т. 12. – С. 1350–1360. – Режим доступа: <http://www.medline.ru>, свободный.

Статьи в журналах, сборниках трудов, тезисы докладов:

16. Казантинова Г.М. Оценка исходов острых интоксикаций высокотоксичными ФОВ / Г.М. Казантинова, **Т.А. Чарова** // Тезисы докладов 5 научно-практической конференции 16 Центрального военного специализированного госпиталя МО России, посвященной 70-летию военного полигона. – Шиханы, 1998. – С. 63.

17. Казантинова Г.М. Основные принципы терапии и эффективность медикаментозных средств в лечении больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций высокотоксичными ФОС / Г.М. Казантинова, **Т.А. Чарова**, Т.Я. Дворчик // Труды научно-практической конференции, посвященной 50-летию Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при Минздраве Российской Федерации. – Москва, 1998. – С. 177.

18. Александров Ю.В. Актуальные проблемы медицинского обеспечения работ по уничтожению химического оружия / Ю.В. Александров, Н.И. Варнаев, **Т.А. Чарова** // Медицина экстремальных ситуаций. – №3 (6). – М: Федеральное управление «Медбиоэкстрем», 2000. – С. 70–74.

19. Александров Ю.В. О некоторых направлениях повышения качества и эффективности профилактических медицинских осмотров в г. Волгограде / Ю.В. Александров, М.В. Карасев, Г.А. Семенчев, **Т.А. Чарова** // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Социально-гигиенические проблемы оценки состояния здоровья и медицинского обслуживания работающих в современных условиях». – М.: Федеральное управление «Медбиоэкстрем», 2001. – С. 9.

20. Александров Ю.В. Клиника, диагностика, лечение, экспертиза трудоспособности при острых профессиональных отравлениях ФОВ (инструкция для врачей) / Ю.В. Александров, **Т.А. Чарова**, В.В. Левидкий и др. // Сборник инструктивно-методических документов по проблеме уничтожения химического оружия. – М.: Федеральное управление «Медбиоэкстрем», 2001. – Т. I. – С. 93–124.

21. Казантинова Г.М. Нарушение функциональной активности щитовидной железы у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений высокотоксичными ФОВ / Г.М. Казантинова, **Т.А. Чарова** // Труды научно-практической конференции, посвященной 40-летию ФГУП НИИГПЭЧ. – СПб., 2002. – С. 367–368.

22. Чарова Т.А. Общие проблемы формирования отдаленных последствий острых интоксикаций высокотоксичными ФОВ / **Т.А. Чарова** // Труды научно-практической конференции, посвященной 40-летию ФГУП НИИГПЭЧ. – СПб., 2002. – С. 404–405.

23. Казантинова Г.М. Функциональное состояние коры надпочечников у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений заринном и зоманом / Г.М. Казантинова, **Т.А. Чарова** // Научные сообщения КДН. – Волгоград, 2003. – бюллетень № 12. – С. 15–16.

24. Казантинова Г.М. Состояние катехоламинового обмена у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений заринном и зоманом / Г.М. Казантинова, **Т.А. Чарова** // Научные сообщения КДН. – Волгоград, 2003. – бюллетень № 12. – С. 14–15.

25. Кончин А.А. Применение методов психофизиологического тестирования для оценки адаптационных возможностей персонала объектов уничтожения химического оружия / А.А. Кончин, **Т.А. Чарова** // Тезисы докладов международного симпозиума

«Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия». – Волгоград, 2003. – С. 224–225.

26. Чарова Т.А. Исследование состояния коры надпочечников у лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций фосфорорганическими отравляющими веществами / Т.А. Чарова, Г.М. Казантинова // Тезисы докладов II научно-практической конференции «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – Москва: НТЦ ФУ по безопасному хранению и уничтожению химического оружия, 2004. – С. 189–190.

27. Charova T/ Study of cardiovascular system condition in individuals with delayed outcomes from acute poisonings by organophosphorus chemical agents / T. Charova // Summaries of the 8-th International Symposium on Protection «Chemical and Biological Military Agents». – Gøtenborg, 2004. – P. 186.

28. Чарова Т.А. Функциональное состояние симпато-адреналовой системы у больных с отдаленными психоневрологическими последствиями острых отравлений высокотоксичными ФОС / Т.А. Чарова, Г.М. Казантинова // Химическая и биологическая безопасность. – 2005. – № 4 (22). – С. 29–32.

29. Чарова Т.А. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у работников объекта уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия / Т.А. Чарова // Тезисы докладов III научно-практической конференции «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – Москва: НТЦ ФУ по безопасному хранению и уничтожению химического оружия, 2006. – С. 158–161.

30. Филатов Б.Н. Экспертиза случая острого поражения на объекте уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия / Б.Н. Филатов, Н.Г. Британов, А.С. Фролов, Т.А. Чарова // Материалы II научно-практической конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе Федерального медико-биологического агентства» – М.: Издательский дом «ФортеПресс», 2006.– С. 79–80.

31. Фролов А.С. Организация работы Центра профпатологии / А.С. Фролов, Т.А. Чарова, М.В. Карасёв, Е.В. Хроменко // Материалы II научно-практической конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе Федерального медико-биологического агентства» – М.: Издательский дом «ФортеПресс», 2006.– С. 81–82.

32. Кончин А.А. Анализ результатов до – и послесменных медицинских осмотров по оценке причин недопуска к работе и изменений функционального состояния организма после работы у работников объекта уничтожения химического оружия кожно-нарывного действия / А.А. Кончин, Ю.В. Александров, А.С. Фролов, Т.А. Чарова // Материалы II научно-практической конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе Федерального медико-биологического агентства» – М.: Издательский дом «ФортеПресс», 2006.– С. 29–30.

33. Чарова Т.А. Оценка состояния здоровья работников объекта уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия по результатам периодических медицинских осмотров / Т.А. Чарова, Н.В. Вахраева // Материалы II научно-практической конференции «Современные аспекты промышленного здравоохранения в системе Федерального медико-биологического агентства» – М.: Издательский дом «ФортеПресс», 2006. – С. 90–92.

34. Казантинова Г.М. Оценка риска ишемической болезни сердца у инженерно-технических работников заводоуправления ВПО «Химпром» / Г.М. Казантинова, Т.А. Чарова // Стрелъный. – Волгоград: Издатель, 2006. – Вып. 5. – С. 403–405.

35. Frolov A. Sarin and soman acute poisoning cases: clinical forms of long-term psychoneurological disorders / A. Frolov, T. Charova // Summaries of the Symposium on Chemical, Biological Nuclear and Radiological Threats – Tampere, 2006. – P. 346–348.

36. Шульга В.Я. Потенциальная опасность капиллярных явлений в развитии отставленной нейро-эндокринной токсичности вещества типа Vx в условиях химического разоружения России / В.Я. Шульга, Г.А. Софронов, Н.В. Образцов, Т.А. Чарова и др. // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России «Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации». – СПб., 2007. – С. 80–81.

37. Кончин А.А. Оценка психофизиологического статуса у химиков-лаборантов производственных лабораторий по контролю технологического процесса объекта уничтожения химического оружия кожно-нарывного действия, г. Камбарка / А.А. Кончин, А.С. Фролов, Т.А. Чарова // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России «Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации». – СПб., 2007. – С. 305–306.

38. Чарова Т.А. Оценка адаптации работников объекта уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия к производственному процессу / Т.А. Чарова, С.Л. Ферапонтова, А.А. Кончин, Е.Г. Князев // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России «Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации». – СПб., 2007. – С. 335–336.

39. Чарова Т.А. Роль симпато-адреналовой системы в формировании последствий острой интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами / Т.А. Чарова // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России «Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации». – СПб., 2007. – С. 351–352.

40. Карасев М.В. Динамическое наблюдение за лицами, перенесшими острые отравления фосфорорганическими веществами / М.В. Карасев, Е.В. Хроменко, Т.А. Чарова // Материалы I научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и неврологической помощи в системе ФМБА России». – М., 2007. – С. 85–86.

41. Чарова Т.А. Подходы к реабилитации лиц, перенесших острые интоксикации заринном или зоманом / Т.А. Чарова // Материалы I научно-практической конференции врачей-профпатологов ФМБА России «Актуальные вопросы профпатологии». – Северодвинск, 2007. – С. 203–204.

42. Чарова Т.А. Экспертная тактика по установлению причинно-следственных связей заболеваний с профессиональной деятельностью у работников предприятий с вредными и опасными условиями труда / Т.А. Чарова, М.В. Карасев, Е.В. Хроменко, А.С. Фролов // Материалы I научно-практической конференции врачей-профпатологов ФМБА России «Актуальные вопросы профпатологии». – Северодвинск, 2007. – С. 205–206.

43. Кончин А.А. Динамика функционального состояния организма у работников основных профессий объекта уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия в зависимости от сменности труда / А.А. Кончин, Т.А. Чарова, Ю.В.Александров // Материалы I научно-практической конференции врачей-профпатологов ФМБА России «Актуальные вопросы профпатологии». – Северодвинск, 2007. – С. 90–91.

44. Бушманов А.Ю. Вопросы реабилитации и обоснования санаторно-курортного лечения работающих на объектах уничтожения химического оружия (УХО) / А.Ю. Бушманов, Л.А. Мерзлякин, Т.А. Чарова и др. // Приложение к журналу «Курортные ведомости». – 2007. – № 2 (41). – С. 12–13.

45. Чарова Т.А. Профессиональная патология работников бывшего производства фосфорорганических веществ / Т.А. Чарова, М.В. Карасев, Е.В. Хроменко // Материалы VI Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – Москва, 2007. – С. 352–353.

46. Кончин А.А. Оценка динамики психоневрологического статуса у населения г. Камбарка за период с 1992 по 2006 годы / А.А. Кончин, А.С. Фролов, Т.А. Чарова, Л.П. Устинович // Сборник трудов совместного заседания секции № 4 «Токсикология, гигиена, профпатологии, индикации, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» Проблемной комиссии ФМБА России, Санкт-Петербургского отделения Всероссийского общества токсикологов и Учёного совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, посвящённого 90-летию со дня рождения С.Д. Заугольникова. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2007. – С. 194–197.

47. Чарова Т.А. Анализ результатов медицинского наблюдения за состоянием здоровья работников уничтожения отравляющих веществ кожно-нарывного действия / Т.А. Чарова, А.А. Кончин, Н.В. Вахранева // Сборник трудов совместного заседания секции № 4 «Токсикология, гигиена, профпатологии, индикации, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» Проблемной комиссии ФМБА России, Санкт-Петербургского отделения Всероссийского общества токсикологов и Учёного совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, посвящённого 90-летию со дня рождения С.Д. Заугольникова. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2007. – С. 228–230.

48. Чарова Т.А. Вопросы реабилитации профессиональных больных – работников бывших производств фосфорорганических веществ / Т.А. Чарова // Сборник трудов совместного заседания секции № 4 «Токсикология, гигиена, профпатологии, индикации, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» Проблемной комиссии ФМБА России, Санкт-Петербургского отделения Всероссийского общества токсикологов и Учёного совета ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, посвящённого 90-летию со дня рождения С.Д. Заугольникова. – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2007. – С. 263–265.

49. Филатов Б.Н. Роль Центра профпатологии в решении вопросов медицинского обеспечения безопасности процесса уничтожения химического оружия / Б.Н. Филатов, А.В. Кулиш, Т.А. Чарова и др. // Сборник тезисов докладов четвёртой научно-практической конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – М., 2008. – С. 209–212.

50. Кончин А.А. Оценка динамики психофизиологического статуса у работников объекта уничтожения химического оружия в г. Камбарка Удмуртской республики / А.А. Кончин, А.С.Фролов, Т.А. Чарова, Е.Г. Князев // Сборник тезисов докладов четвёртой научно-практической конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – М., 2008. – С. 188–190.

51. Филатов Б.Н. Информационно-аналитическая система медицинского мониторинга производственного персонала объектов уничтожения химического оружия в России / Б.Н. Филатов, Т.А. Чарова, Е.В. Буланова и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Реализация Глобального плана действий по здоровью работающих в Российской Федерации. Проблемы и перспективы». – М., 2009 – С. 164.

52. Ледовская Т.И. Опыт работы Центра профпатологии по проблемам воздействия на организм особо вредных химических факторов и отдаленных последствий их воздействия (г. Волгоград) / Т.И. Ледовская, А.С. Фролов, Т.А. Чарова // Материалы VIII Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье». – Москва, 2009. – С. 270.

53. Чарова Т.А. Методические подходы к обследованию граждан, проживающих и работающих в зонах защитных мероприятий устанавливаемых вокруг объектов по хранению химического оружия и объектов по уничтожению химического оружия / Т.А. Чарова, Б.Н. Филатов, Н.Г. Британов // Тезисы докладов пятой научно-практической

конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия при Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – М., 2010. – С. 203–205.

54. Фролов А.С. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья персонала объектов по уничтожению химического оружия, принятие экспертных решений / А.С.Фролов, Т.Я. Дворчик, А.А. Кончин, Т.А. Чарова // Тезисы докладов пятой научно-практической конференции Федерального управления по безопасному хранению и уничтожению химического оружия при Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении, хранении и транспортировке химического оружия». – М., 2010. – С.201–203.

55. Кончин А.А. Исследование качества жизни у работников объектов уничтожения химического оружия / А.А. Кончин, А.С. Фролов, Т.А. Чарова, Н.И. Клыгина // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции "Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях" – СПб.: Изд-во "Фолиант", 2010. – С. 275–277.

56. Чарова Т.А. Методические подходы к принятию экспертных решений у работников предприятий с вредными и опасными условиями труда / Т.А. Чарова, А.С. Фролов, А.А. Кончин // Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции "Химическая безопасность Российской Федерации в современных условиях" – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2010. – С. 149–151.

57. Филатов Б.Н. Значение отдаленных последствий острых интоксикаций заринном или зоманом в реабилитации профессиональных больных и решении медико-социальных вопросов / Б.Н. Филатов, Т.А. Чарова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы общей и военной гигиены», 22 апреля 2011. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 142.

58. Чарова Т.А. Исследование состояния симпато-адреналовой системы у лиц с отдаленными психоневрологическими последствиями острых интоксикаций заринном или зоманом / Т.А. Чарова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы общей и военной гигиены», 22 апреля 2011. – Санкт-Петербург, 2011. – С. 35–36.

59. Широков А.Ю. Пятнадцать лет подготовки врачей в районах уничтожения химического оружия (обобщение опыта) / А.Ю. Широков, Ю.И. Мусийчук, Т.А. Чарова и др. // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием. – СПб: ООО «Изд-во Фолиант», 2011. – С. 281–282.

60. Фролов А.С. Опыт ФГУП НИИ ГТП ФМБА России в области научного обоснования медицинского сопровождения особо опасного химического производства / А.С. Фролов, Т.А. Чарова // Тезисы юбилейной научной конференции, посвященной 40-летию ФГУП НИИГТП ФМБА России. – Волгоград: Панорама, 2011. – С. 33–36.

61. Филатов Б.Н. Обеспечение Центра профпатологии (г. Волгоград) по экспертизе профзаболеваний работников объектов по уничтожению отвлекающих веществ, конверсионных объектов / Б.Н. Филатов, Т.А. Чарова, А.С. Фролов и др. // Тезисы юбилейной научной конференции, посвященной 40-летию ФГУП НИИГТП ФМБА России. – Волгоград: Панорама, 2011. – С. 140–143.

62. Динамическое наблюдение за состоянием здоровья персонала опасного химического объекта и населения, проживающего на прилегающей территории / Б.Н. Филатов, А.С. Фролов, Т.А. Чарова и др. // Сборник трудов Всероссийского симпозиума, посвящённого 50-летию со дня основания ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России «Медико-биологические аспекты обеспечения химической безопасности Российской Федерации». – СПб.: ЭЛБИ, 2012. – С. 253–256.

Подписано в печать *25.05.2012* г. Заказ № *367*. Тираж *100* экз. Печ. л. *3,0*
Формат 60 x 84 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Отпечатано в типографии ИУНЛ
Волгоградского государственного технического университета.
400005, Волгоград, просп. им. В.И. Ленина, 28, корп. №7.