

Случаи массовых заболеваний «неясной этиологии»: токсикологические аспекты. Роль малых доз физиологически активных веществ

Доктор медицинских наук, профессор **Н. А. Лошадкин**, кандидат химических наук **В. А. Голденков**, кандидат медицинских наук **В. В. Дикий**, доктор химических наук, профессор **И. А. Пушкин**, доктор химических наук **А. А. Дружинин**, доктор медицинских наук, профессор **В. Р. Рембовский**, кандидат биологических наук **Л. В. Дарьина**, доктор медицинских наук, профессор **Т. Х. Хохоев**

Некоторые актуальные вопросы современной токсикологии физиологически активных веществ

В последние десятилетия XX века имели место случаи массовых заболеваний людей при авариях на химических предприятиях, атомных электростанциях, в районах боевых действий войск, террористических актов и в других ситуациях. Причинами таких случаев заболеваний, как правило, являются воздействия вредных, опасных и неблагоприятных для здоровья человека факторов [1].

Большую группу по масштабам и разнообразию составляют химические факторы — сильнодействующие ядовитые и токсичные вещества (аварии на химических заводах в Севезо, 1976 г. и в Бхопале, 1986 г., поражение людей заринном в результате террористического акта в Токийском метро, 1995 г.), а также пестициды, продукты испарения и горения нефти, дизельного топлива, мусорных свалок и другие токсичные вещества.

Другую группу составляют физические факторы — ионизирующие излучения, различные виды волновой энергии, вызывающие патологические изменения в организме человека за счет первичных нарушений биофизических и биохимических процессов в тканях (авария на Чернобыльской АЭС, 1986 г.), воздействие обедненного урана (одна из возможных причин «синдрома войны в Персидском заливе»).

Существенное влияние в таких ситуациях оказывают неблагоприятные климато-географические факторы — высокая температура, влажность и др., которые, например, сопутствовали возникновению «синдрома войны в Персидском заливе» [2, 3] и «синдрома Свердловской области» [4].

Проявления других неблагоприятных факторов усиливают морально-психологические фак-

торы и стрессы, которые, как правило, могут быть причиной возникновения паники. В частности, они сыграли большую роль в «Тбилисском синдроме». Эти факторы необходимо учитывать при оценке мнения региональной общественности относительно расположения объектов по уничтожению химического оружия.

Особое внимание уделяется факторам, влияющим на иммунобиохимический статус организма и на индивидуальную чувствительность человека к физиологически активным веществам и к чужеродному генетическому материалу путем изменения регуляции метаболических процессов на генетическом, ферментативно-метаболическом, клеточно-тканевом и нейро-гуморальном уровнях.

В приведенных выше примерах аварийных ситуаций, как правило, достаточно четко прослеживается роль основных ведущих этиологических факторов, таких как выброс диоксида в Севезо и метилизоцианата во время аварии в Бхопале, действие зарина при теракте в Токийском метро. Вместе с тем, свой «вклад» вносят и сопутствующие факторы. Так, при аварии в Бхопале имел место выброс перегретых паров смеси различных токсичных веществ — метилизоцианата, полупродуктов и продуктов синтеза пестицида севина, что определило особенности сложной картины поражения людей. Положение усугубляют и неблагоприятные ситуационные факторы: нарушение технологического режима на предприятии индийского филиала фирмы «Карбайд Юнион» в Бхопале, высокая плотность населения и плохая защищенность жилищ вблизи химического завода и др.

В последние годы все чаще возникают случаи, когда анализ причин массовых заболеваний людей и выявление этиологических факторов пред-

ставляется затруднительным. Подобные патологии получили в токсикологии условное название «массовое заболевание людей неясной этиологии» [3, 4]. Термин «массовые заболевания» не случаен. Так, в Свердловской области было зарегистрировано более 200 человек с диагнозом «токсические полиневриты» (в 1989—1990 гг.). «Синдром Каширского шоссе» связан с заболеванием «токсической ангиной», когда в течение нескольких дней заболело более 450 человек (май 1990 г.). «Синдром войны в Персидском заливе» (в 1991—1998 гг.) зарегистрирован более чем у 100 тыс. военнослужащих США, Великобритании и других стран, участвовавших в операциях «Щит в пустыне» и «Буря в пустыне».

Во всех этих случаях оказалось затруднительным выделить ведущую роль какого-то одного основного этиологического фактора. По-видимому, здесь имело место действие ряда неблагоприятных факторов малой интенсивности — совместное действие отрицательных факторов, каждый из которых в отдельности в острых и подострых условиях не вызывает выраженных симптомов заболеваний, изменения биохимических и физиологических показателей, регистрируемых современными инструментальными методами [3].

При анализе причин случаев массовых заболеваний «неясной этиологии» следует полагать, что, по-видимому, их развитие обуславливается комбинированным, комплексным или сочетанным действием ряда неблагоприятных для человека факторов.

Под комбинированным действием понимают одновременное воздействие на организм двух и более однотипных факторов, например, двух или нескольких токсичных веществ. Так, при аварии в Бхопале имело место воздействие на людей нескольких токсичных веществ раздражающего, прижигающего, удушающего и нейротропного действия.

Комплексное действие вызывают совместно ряд неблагоприятных факторов различных типов. Подобное действие часто возникает в случае промышленных аварий с выбросом токсичного вещества, сопровождающихся пожарами и разрушениями объектов. Комплексное действие неблагоприятных факторов имело место и при развитии «синдрома войны в Персидском заливе».

При сочетанном действии организм человека находится под влиянием различных неблагоприятных факторов как во время нахождения в рабочей зоне и при выполнении служебных обязанностей, так и в последующем — во время отдыха, приема пищи, сна и т.д. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при обосновании стандартов безопасности сильнодействующих

ядовитых и отравляющих веществ в рабочей зоне и в населенных пунктах.

Напомним, что в практической токсикологии под малыми дозами и концентрациями обычно понимают такие дозы и концентрации, которые на 1—3 и более порядков меньше медианных эффективных и пороговых токсодоз (концентраций), приближающихся к величинам ПДД (ПДК). Так, в работах по анализу причин «синдрома войны в Персидском заливе» обсуждается возможная роль малых доз и концентраций паров зарина на уровне стандартов безопасности для рабочей зоны и населенных пунктов, принятых в США. Эти концентрации и токсодозы на несколько порядков выше значений сверхмалых концентраций (10^{-14} — 10^{-18} М).

Эффект малых доз токсичных веществ как химических факторов малой интенсивности (низкого уровня воздействия) наиболее выражен при комбинированном и комплексном действии в сочетании с другими факторами. При этом важное значение имеют временные параметры воздействия на организм негативных факторов и проявления их эффектов во времени. При аварии в Бхопале имело место одновременное воздействие нескольких токсикантов.

Иная ситуация складывалась в Персидском заливе. Среди множества возможных причин заболевания участников войны наиболее часто обсуждаются такие, как воздействие пестицидов, активное применение вакцин от инфекционных заболеваний и биологического оружия, воздействие высоких температур, мелкодисперсного песка и пыли, продуктов испарения и горения дизельного топлива, нефти, мусорных свалок, применение антидота от фосфорорганических отравляющих веществ, действие низких концентраций зарина и др. Воздействие первой группы факторов — пестициды, вакцины, мелкодисперсный песок, пыль, испарения дизельного топлива, продукты горения мусорных свалок — участники войны испытывали еще в ходе операции «Щит в пустыне», т.е. в августе—декабре 1990 года. Вторая группа факторов — профилактический антидот от отравляющих веществ, продукты испарения и горения нефти в больших количествах и малые концентрации зарина — могла оказать воздействие позднее, во время операции «Буря в пустыне», т.е. в январе—марте 1991 года.

Таким образом, ветераны войны в Персидском заливе могли последовательно подвергаться действию неблагоприятных факторов в общей сложности в течение более чем полугода. Причем воздействие второй группы факторов проходило на фоне действия первой группы факторов, что могло сыграть важную роль в развитии и проявлении заболевания в более отдаленные сроки. На этапе завершения операций в Персидском заливе

и возвращения войск к местам их постоянной дислокации вновь могло иметь место воздействие первой группы неблагоприятных факторов (за исключением, по-видимому, массивной вакцинации против биологического оружия).

Длительное действие комплекса неблагоприятных для здоровья человека факторов на уровне малой интенсивности может быть причиной снижения иммунобиохимического статуса организма. Термин «иммунобиохимический статус организма» — понятие условное и в данной статье используется для краткого обозначения состояния иммунной системы человека и системы регуляции биохимических процессов, направленных на поддержание гомеостаза организма. Нарушения иммунобиохимического статуса организма являются причиной более выраженных эффектов от воздействия других неблагоприятных факторов малой интенсивности и возникновения случаев массовых заболеваний «неясной этиологии».

Анализ причин подобных заболеваний людей свидетельствует о том, что при комбинированном и комплексном воздействии на организм различных физиологически активных веществ важное значение имеют молекулярный механизм их токсического действия, характер и динамика развития нарушений биохимических и физиологических процессов. Известно, что низкомолекулярные нейротропные антихолинэстеразные вещества (фосфорсодержащие пестициды, зарин, циклозарин и другие ингибиторы холинэстераз, которые обсуждаются как возможные причины синдрома «войны в заливе») при действии в дозах и концентрациях на уровне медианных эффективных токсодоз вызывают быстрое развитие симптомов интоксикации. Иная ситуация, возникающая при действии малых доз некоторых фосфорорганических соединений, связана с так называемым «синдромом отставленной нейротоксичности ФОС» (см. ниже).

Принципиально другая картина наблюдается в случае малых доз токсичных веществ, вызывающих нарушения биосинтеза белков и ферментов на генетическом уровне (алкилирующие агенты, полихлорорганические соединения, дифенилы и др.). При этом, как правило, повышается чувствительность организма к другим ксенобиотикам. Именно это, следует полагать, имело место в рассматриваемых здесь случаях заболеваний. Некоторые из указанных выше веществ обычно содержатся в продуктах испарения и горения нефти и в частичках сажи, а также в продуктах горения мусорных свалок и разложения пестицидов под действием высоких температур. Кроме того, многие ксенобиотики являются индукторами биосинтеза ферментов микросомального окисления (цитохром Р-450 и другие) [5, 6]. Это приводит к повышению скорости окисления важ-

ных для организма эндогенных субстратов (гормонов, витаминов, их предшественников и других соединений), что в свою очередь может быть причиной снижения иммунобиохимического статуса организма [6, 7].

Вместе с тем, индукторы микросомального окисления ускоряют окисление ксенобиотиков, в ходе метаболизма которых могут образовываться более токсичные соединения по типу «летального синтеза» [7]. Хорошо изученным примером тому является превращение пестицидов производных тиофосфорной кислоты и их примесей в «кислородные аналоги», обладающие высокой токсичностью для млекопитающих [8].

Рассмотренные выше вопросы имеют не только теоретическое, но и практическое значение с точки зрения оценки влияния малых доз токсичных веществ на здоровье человека. Поэтому не случайно в США в связи с изучением «синдрома войны в Персидском заливе» исследуется потенцирующее действие пестицидов из класса фосфорорганических соединений (ФОС-пестицидов) по отношению к другим ингибиторам холинэстераз. ФОС-пестициды в малых концентрациях (10^{-6} — 10^{-7} М) способны взаимодействовать с активными центрами холинэстераз и карбоксилэстераз крови, печени и других тканей внутренних органов млекопитающих, что приводит к снижению «расхода» других ингибиторов холинэстераз на токсикокинетической стадии после предварительного поступления малых доз (на 1—3 порядка ниже LD_{50}) ФОС-пестицидов, а это в свою очередь становится причиной повышения токсичности потенцируемых фосфорорганических соединений [6]. Вообще, это частный случай потенцирования малых доз (концентраций) физиологически активных веществ с различными механизмами токсического действия. С другой стороны, некоторые ФОС-пестициды выступают как специфические необратимые ингибиторы нейротоксических эстераз — ферментов в нервных тканях млекопитающих. Установлено, что ингибирование эстераз малыми дозами фосфорорганических соединений является одной из основных причин синдрома «отставленной нейротоксичности ФОС» [9, 10]. Этот синдром проявляется в вялотекущих парезах, параличах и других заболеваниях через определенный промежуток времени после воздействия специфических ингибиторов, т.е. возникает комплекс симптомов, которые нехарактерны при острых интоксикациях высокотоксичными фосфорорганическими соединениями [8—11]. В то же время этот синдром отличается от синдромов отдаленных последствий интоксикаций фосфорорганическими отравляющими веществами (зарин и др.) [12—14], а также от «синдрома войны в Персидском заливе» и «синдрома хронической усталости».

Обсуждаемые в данной статье примеры, свидетельствующие об особенностях действия на организм малых доз физиологически активных веществ, в том числе при их сочетаниях, можно рассматривать как частный случай проявления эффектов «множественной химической чувствительности». Этот синдром состоит в том, что под влиянием малых доз ксенобиотиков, поступающих в организм из окружающей среды зачастую с продуктами питания (пестициды, растворители, краски и др.), возникают нарушения метаболических процессов, что приводит к хроническим заболеваниям с проявлением множественных вялотекущих симптомов. Такие заболевания получили также название «болезни окружающей среды».

В последние годы в области химии, биологии и медицины все больше появляется работ по изучению эффектов малых и сверхмалых доз (СМД) и концентраций (СМК) биологически активных веществ [15—18]. Наиболее четко выраженные эффекты СМД и СМК получены, как правило, в опытах с использованием культур изолированных клеток и тканей и других альтернативных биологических моделей, а также в опытах на животных *in vivo*. Полученные результаты свидетельствуют о наличии необычных эффектов СМД (СМК), которые проявляются на уровне концентрации 10^{14} — 10^{18} М. Вместе с тем, вопросы о природе эффектов СМД (СМК) и их трактовка с позиций физико-химических и биохимических представлений о механизмах взаимодействия биологически активных веществ с биомолекулами, а также вопросы выбора «оптимальных» альтернативных биологических моделей для различных типов веществ и вопросы переноса полученных на этих моделях данных к лабораторным животным и человеку представляют самостоятельную еще до конца неизученную медико-биологическую проблему [19]. Проблемам СМД (СМК) были посвящены доклады на международном симпозиуме, состоявшемся в 1999 году в Москве [20, 21].

Еще раз отметим, что наиболее выраженное влияние малых доз физиологически активных веществ проявляется при комбинированном, комплексном и сочетанном воздействии на организм совместно с другими неблагоприятными факторами, в том числе на низких уровнях воздействия. Подобные эффекты необходимо учитывать при анализе причин массовых заболеваний «неясной этиологии», примером которых являются «синдром войны в Персидском заливе», «синдром Свердловской области» и «Балканский синдром».

Синдром войны в Персидском заливе

Во второй половине 1990 года и в первом квартале 1991 года международные силы антииракской коалиции под эгидой вооруженных сил США проводили военно-воздушные и наземные операции «Щит в пустыне» (август—декабрь 1990 г.) и «Буря в пустыне» (январь—март 1991 г.), в которых участвовало в общей сложности около 700 тыс. военнослужащих. Уже во время этих операций у некоторых военнослужащих стали возникать симптомы заболевания неизвестной этиологии, у других участников войны симптомы заболевания появились позже — через несколько месяцев и даже лет.

Это заболевание, получившее название «синдром войны в Персидском заливе», имеет необычный комплекс симптомов: расстройство памяти, бессонница, угнетенное состояние, головокружение, мышечная слабость, боль в суставах, нарушение чувствительности, высыпания в виде красных пятен на коже, зуд кожи, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания и других внутренних органов, аллергические реакции, тенденции к повышению частоты новообразований и нарушению наследственных признаков и др. [2, 3]. Весь этот комплекс симптомов по мнению специалистов США не укладывается в рамки ранее описанных заболеваний военнослужащих, принимавших участие в других операциях за пределами территории США, в частности, он отличается от «вьетнамского синдрома».

«Синдром войны в Персидском заливе» зарегистрирован более чем у 80 тыс. военнослужащих США и 12 тыс. военнослужащих Великобритании, принимавших участие в ходе подготовки и проведения операций «Щит в пустыне», «Буря в пустыне» и на стадии завершения этих операций.

К исследованию природы и причин этого массового заболевания, предпринятому в США, Великобритании и некоторых других странах, были привлечены крупные специалисты в области военной химии и токсикологии, экспериментальной и клинической медицины, экологии, социальных проблем и других областей науки и техники.

В США и Великобритании эта проблема приобрела ранг государственной важности. Были созданы комитеты при президенте и госдепартаменте США. По специальным программам работали министерства здравоохранения, обороны и другие государственные и общественные организации США. В результате был выявлен целый ряд возможных причин и факторов, способствующих возникновению и проявлению «синдрома войны в Персидском заливе».

Среди неблагоприятных факторов большое значение придается особенностям климато-географических условий региона, где большая часть территории Ирака находится в зоне субтропического средиземноморского климата с жарким сухим летом (средняя температура воздуха превышает 35 °С, а в отдельные дни достигает 57 °С) и прохладной зимой (средняя зимняя температура 7-9 °С). Весной и в начале лета в Ираке преобладают сухие ветры северного направления, которые в пустынях вызывают песчаные бури. Скорость ветра у поверхности земли составляет 3—5 м/с, на высоте 20—30 м и более она достигает свыше 25 м/с. Характерные для пустыни условия (высокая температура, конвективные потоки в дневное время, интенсивная солнечная радиация, сильные ветры и др.) создают крайне тяжелую обстановку для существования человека. Боевые действия в пустыне в случае длительности их проведения относятся к действиям в особо неблагоприятных условиях и требуют от личного состава сухопутных войск высокой физической и психологической выносливости.

В качестве одного из факторов, которые могли бы привести к нарушениям здоровья ветеранов войны в Персидском заливе, американские специалисты рассматривают длительное воздействие песка и песчаной пыли. Войска пребывали в запыленном пространстве, концентрация пыли в помещении составляла несколько мг/м³. Вдыхание частиц мелкодисперсного песка (пыли) вызывает раздражение дыхательных путей и аллергические реакции. Мелкодисперсные частички песка и пыли могли сорбировать на себе большие количества физиологически активных веществ (пестициды, продукты испарения и горения нефти и другие вредные вещества, появляющиеся в условиях боевых действий). К осложняющим факторам относятся песчаная мгла, миражи, солнечный эффект, пылевые завесы. Отмечено, что даже при движении одной гусеничной машины образуется непроницаемая пылевая завеса, которая в безветренную погоду достигает высоты в десятки и даже сотни метров и держится длительное время.

Кроме того, негативное воздействие могли оказывать дымы и туманы, создаваемые для маскировки (машины были оборудованы дымопускowymi установками, а в инженерных подразделениях имелся специальный комплект дымовой поддержки).

Большинство военнослужащих, участвовавших в операции «Щит в пустыне» и «Буря в пустыне», испытали на себе длительное воздействие высоких температур в сочетании с физической нагрузкой. В такой ситуации потеря влаги достигала 2,5 л/ч, так что при восьмичасовом рабочем дне потребление жидкости достигало 2—

3 галлонов (8—11,5 л), а иногда и 6 галлонов (~23 л) в день. Обезвоживание организма могло способствовать более выраженному воздействию на организм других неблагоприятных факторов.

Другой тип негативных факторов мог быть обусловлен воздействием на организм человека широкого набора препаратов для защиты от биологического оружия и инфекционных болезней. Военнослужащим армий США и Великобритании проводилась вакцинация от сибирской язвы (потенциального компонента биологического оружия) и других инфекционных заболеваний, распространенных в местах расположения войск (чума, столбняк, холера, желтая лихорадка, брюшная и сыпная тиф), а также вводился анатоксин ботулинического токсина. Вакцины вводились по несколько раз в день в течение нескольких суток. Последствия подобных массивных вакцинаций («коктейлей» вакцин), связанные с большими нагрузками на иммунную систему человека, в сочетании с другими обсуждаемыми факторами мало исследованы.

Есть еще один аспект возможных последствий применения вакцин в больших количествах. Можно предположить, что у некоторых лиц после введения значительных количеств вакцин могли возникнуть побочные реакции (озноб, повышение температуры и др.). Это могло быть причиной применения антибиотиков, что в свою очередь могло привести к нежелательным последствиям (дисбактериозу) на фоне других неблагоприятных для здоровья факторов.

Отдельную группу веществ, с которыми контактировали военнослужащие, представляют пестициды. Для борьбы с ядовитыми насекомыми (пауками, скорпионами и др.) и переносчиками инфекционных заболеваний (комарами, москитами, клещами и др.), которые имелись в местах расположения и боевых действий войск США, активно применялись и, по-видимому, в больших количествах пестициды различных типов: фосфорсодержащие соединения, карбаматы, пиретроиды и др. Их комбинированное действие на организм человека в сочетании с другими факторами мало изучено. Известно, что пестициды могут повышать чувствительность к другим физиологически активным веществам.

Одной из возможных причин синдрома «войны в заливе» предполагается комбинированное воздействие пестицидов (перметрин, DEET, хлорпирифос и др.) и профилактического антидота от отравляющих веществ нервно-паралитического действия бромида пиридопиримина. Оценка действия профилактических антидотов против отравляющих веществ (пиридопиримин и др.) в значительных количествах (по 12 таблеток и более) в условиях воздействия пестицидов, а также на фоне других факторов (высокие темпе-

ратуры и пр.) представляет собой сложную медицинскую проблему. В США исследовалась токсичность комбинированного действия указанных соединений в опытах на лабораторных животных (крысах) при пероральном введении веществ. Полученные результаты свидетельствуют о проявлении эффектов потенцирования при совместном введении пиридопестина и пестицидов.

Еще одну группу веществ, оказавших неблагоприятное влияние на здоровье ветеранов войны, могли составить продукты испарения дизельного топлива и продукты их горения. Для борьбы с мелким песком и пылью, которые глубоко проникали в органы дыхания, а также приносили ущерб оборудованию, в районах расположения лагерей и стоянок техники военнослужащие армии США проводили полив песка дизельным топливом и другими нефтепродуктами. Днем при высоких температурах происходило их испарение, а в условиях инверсии (ночью и утром) могли образовываться конденсаты по типу «токсичных туманов», причем содержание в воздухе бензола, толуола, этилбензола и ксилола могло быть на уровне 1 ppm и выше. Кроме того, для обогрева помещений использовались в больших количествах керосин, дизельное топливо и этилированный бензин, при неполном сгорании которых могли выделяться эти вещества. Длительное воздействие паров указанных соединений может быть причиной возникновения симптомов интоксикации (головная боль, раздражение слизистых, усталость и нарушение сознания), к тому же они могут вызывать отдаленные последствия. Как известно, эти и некоторые полициклические ароматические углеводороды являются канцерогенами для человека. Их воздействие может повысить риск отсроченного развития рака.

Серьезное негативное воздействие, несомненно, оказали продукты испарения и горения нефти. Дело в том, что в ходе боевых действий при проведении операции «Буря в пустыне» было разрушено большое количество нефтяных скважин и нефтедобывающих предприятий на территории Кувейта и Ирака вблизи Персидского залива (более 600 скважин). Это вызвало сильное загрязнение морских вод залива.

Разрушение объектов сопровождалось выбросами в атмосферу токсичных веществ. Пыль и песок, адсорбировавшие эти вещества и нефтепродукты, разносились ветром на прилегающие территории. По выполненным подсчетам, при сгорании 2,5 млн. баррелей сырой нефти и 35 млн. м³ ассоциированных газов, выделилось большое количество загрязняющих веществ (бензол, толуол, ксилол, нитробензол и другие углеводороды, соединения тяжелых металлов, оксиды серы и азота и др.).

Разлившаяся в Персидском заливе нефть (нефтяные пятна общей площадью более 10 тыс. км²) образовала на водной поверхности опасную эмульсию. По данным экспертов ЮНЕСКО, за период 19—28 января 1991 года в залив вылилось 6—8 млн. баррелей (954—1272 млн. л) сырой нефти, а на 4 февраля 1991 года нефтяная пленка растеклась по водной поверхности примерно на 100 км в длину и 30 км в ширину. Кроме того, разрушение скважин привело к образованию нефтяных озер более 1 км длиной и около 1 м глубиной. Независимо от того, сгорала или оседала на поверхности сырая нефть, при этом выделялись неорганические газы (SO₂, NO₂, CO, CO₂, H₂S, соединения серы) и другие неорганические и органические соединения. Дым от горящих скважин закрывал залив длительное время (недели). Горение нефтяных скважин сопровождалось образованием плотных облаков частиц сажи, аэрозолей и газов. При задымлении концентрация частиц составляла 500—2000 г/м³. Подсчитано, что во время пожаров на нефтяных скважинах выделялось 2,5—3,5 тыс. тонн сажи в день.

Как известно, продукты сгорания органических соединений, содержащиеся в саже (ароматические, полициклические, элементоорганические соединения), воздействуют на генетический аппарат клеток и обладают канцерогенной активностью. Длительное воздействие продуктов испарения и горения кувейтской нефти и его отдаленные последствия в сочетании с другими факторами изучено мало, и это является предметом дальнейших исследований зарубежных специалистов по «синдрому войны в Персидском заливе».

Определенную роль в комплексе неблагоприятных факторов, способствующих возникновению и проявлению рассматриваемого синдрома, специалисты отводят длительным морально-психологическим нагрузкам и стрессам. Участники боевых операций в Персидском заливе впервые после окончания Второй мировой войны действовали в условиях ожидания возможного применения оружия массового поражения. Естественно, этот психологический фактор не мог не сказаться на состоянии организма, подверженного воздействию других неблагоприятных факторов.

Изучалась возможность скрытых форм инфекционных болезней с длительным инкубационным периодом. Диагноз лейшманиоз установлен у 138 военнослужащих. Как известно, возбудители его — внутриклеточные паразиты лейшмании передаются через укусы москитов из рода *Phlebotomus*. У других больных с «синдромом войны в Персидском заливе» инфекционные заболевания не обнаружены.

Были также попытки отнести «синдром войны в Персидском заливе» к проявлению «синдрома хронической усталости». В настоящее время показано, что последнее заболевание вызывается вирусом Эпштейна—Барра (тип герпесных вирусов). Однако данные об обнаружении этого вируса у больных с «синдромом войны в Персидском заливе» отсутствуют.

Существует также предположение о воздействии компонентов защитного обмундирования. Военнослужащие армии США имели специальное защитное обмундирование (помимо бронезиelta), верхний слой которого защищает от теплового излучения, а второй, внутренний слой имеет химическую (полиуретановую) пропитку для защиты от паров и аэрозолей отравляющих веществ. Под действием температуры, влажности (пота) и других факторов полиуретановый слой может разрушаться с выделением изоцианатов, которые вызывают раздражение кожных покровов и, кроме того, обладают общерезорбтивным действием.

Наконец, в качестве одной из причин «синдрома войны в Персидском заливе» рассматривается воздействие на организм «обедненного» урана, из которого сделаны сердечники американских кумулятивных снарядов. По нашему мнению, такая трактовка является дискуссионной, если учесть большое количество ветеранов войны с диагнозом данной болезни.

Широко дискутируется вероятность воздействия на военнослужащих США и Великобритании низких концентраций паров отравляющих веществ. Этот вопрос требует особого рассмотрения, и мы более подробно остановимся на принципиальных аспектах данной проблемы с позиций военной химии и токсикологии.

На завершающем этапе операции «Буря в пустыне» авиация США нанесла ракетно-бомбовые удары по хранилищам химического оружия Ирака в районах Эль-Хамисия и Эль-Назарет и в других местах. В Эль-Хамисии на хранении находились артиллерийские снаряды, боеголовки к ракетам и бомбы, снаряженные заринном, циклозаринном и ипритом. Часть хранилищ располагалась в подземных убежищах.

10 марта 1991 года после нанесения ракетно-бомбовых ударов в район Эль-Хамисия прибыл 37-ой инженерный батальон сухопутных войск США для завершения действий по уничтожению химического оружия Ирака. При выполнении работ и по их завершении не были зарегистрированы положительные показания средств войсковой индикации армии США о наличии отравляющих веществ в воздухе. Отсутствуют сообщения и о фактах интоксикаций военнослужащих, а также о поражении токсичными парами местного насе-

ления, хотя этот вопрос поднимался в некоторых публикациях.

В 1996 году МО США официально признало, что в период уничтожения военных объектов складирования в Ираке подразделения США могли подвергаться воздействию низких концентраций отравляющих веществ. Результаты компьютерного моделирования возможных последствий уничтожения одного из военных объектов (Эль-Хамисия) показали, что военнослужащие США в течение четырех суток могли находиться в условиях воздействия отравляющих веществ в дозах, превышающих стандарты безопасности. Зона следовых количеств отравляющих веществ могла достигать 300 км и более и иметь радиус 50—60 км. Следует отметить, что средства химической разведки армии США позволяли определять наличие и/или идентифицировать отравляющие вещества при содержании их в воздухе на уровне 10^{-2} мг/м³, так что использованные средства войсковой разведки не фиксировали реальные концентрации и экспозиционные токсодозы.

Сделаем некоторые замечания по поводу результатов выполненных расчетов. Для оценки корректности результатов в таких расчетах важное значение имеют исходные данные и введенные допущения. В связи с этим возникает ряд вопросов. Каким образом могут быть переведены в состояние пара тонны отравляющих веществ при уничтожении складов химического оружия? Какой отрезок времени принимался при оценке экспозиционных токсодоз? Как можно объяснить возможность длительного воздействия паров зарина и иприта при высоких температурах и больших скоростях испарения жидкостей в условиях пустыни? Как оценивалось изменение токсодоз в зависимости от концентраций и времени экспозиций? На наш взгляд, результаты выполненных в США расчетов по математическому моделированию следует рассматривать лишь как возможные, оценочные данные, полученные в рамках определенных допущений. В то же время эти допущения сами требуют критической оценки, в том числе с учетом поставленных выше вопросов. В качестве дополнительного замечания укажем, что в свое время были проведены расчеты по оценке химико-токсикологических последствий при возникновении возможных аварийных ситуаций на объектах с токсичными веществами [22]. В одном из вариантов рассматривался вероятный случай подрыва в ходе диверсионного акта емкости, содержащей 70 тонн люизита с возможным выходом его паров за пределы объекта. Расчет показал, что глубина распространения поражающих концентраций паров люизита могла достигать нескольких километров по оси следа движения облака [22, 23].

В связи с затронутыми вопросами отметим, что, как было показано ранее на примере зарина, токсическое действие вещества снижается с уменьшени-

ем концентрации и увеличением экспозиции. Так, при увеличении экспозиции с 1 до 12 и 24 ч пороговые токсодозы PCt_{50} зарина возрастают в 2,5—4,5 раза. Снижение токсичности зарина объясняется «детоксикационными» свойствами организма по отношению к малым дозам и концентрациям отравляющего вещества [23].

Заканчивая обсуждение проблемы «синдрома войны в Персидском заливе», еще раз подчеркнем, что вопрос о комбинированном, комплексном и сочетанном действии малых концентраций (доз) физиологически активных веществ совместно с другими неблагоприятными для здоровья факторами еще мало изучен. Не случайно в США и Великобритании в последние годы по специальным программам проводятся исследования по этому вопросу на примере совместного действия пестицидов различных типов, вакцин, профилактических антидотов, зарина и других неблагоприятных факторов в малых дозах.

Таким образом, специалисты США, обсуждая причины возникновения «синдрома войны в Персидском заливе» у лиц, принимавших участие в операциях «Щит в пустыне» и «Буря в пустыне», рассматривают возможность комплексного, комбинированного и сочетанного воздействия на организм многих факторов. На наш взгляд, именно такой подход с учетом воздействия на организм неблагоприятных факторов на низких уровнях воздействия следует принять для выяснения этиологии данного заболевания.

«Синдром Свердловской области»

В настоящем разделе дается анализ причин случаев массовых заболеваний студентов и школьников (по типу «токсические полиневриты»), которые имели место во время сельскохозяйственных работ в Свердловской области в 1989—1991 гг. Особое внимание к этому явлению было привлечено в 1990 году, когда наблюдались повторные случаи массовых заболеваний людей во время сельскохозяйственных работ.

Заболевания проявлялись в поражениях периферической нервной системы по типу парезов и частичных временных параличей конечностей (стоп и кистей рук). Заболевшие (18 школьников) были обследованы специалистами Центральной детской больницы, из них 8 человек прошли стационарное лечение с диагнозом нейропатии в 40-ой клинической больнице Свердловска.

Ситуация осложнялась тем, что в августе—сентябре 1989 года подобные массовые заболевания возникли среди студентов Уральского государственного университета и других вузов Свердловска, принимавших участие в сборе урожая. Под врачебным наблюдением и на стационарном лечении находилось 211 человек. Из них трое

наиболее тяжелых больных с диагнозом «токсические полиневриты» были помещены в клинические больницы Москвы. Такой же диагноз был поставлен большинству обследованных больных в больницах и поликлиниках Свердловска.

Комиссия МО РФ, в состав которой входили специалисты войск радиационной, химической и биологической защиты, работавшая в 1990 году, пришла к выводу, что причинами массовых интоксикаций являются комплексные и комбинированные воздействия ряда факторов. К основным этиологическим факторам были отнесены остаточные количества пестицидов (хлорорганические и фосфорсодержащие вещества, карбаматы, пиретроиды и др.) при различных путях поступления их в организм. В пользу такого заключения свидетельствует ряд фактов.

Симптомы заболеваний студентов и школьников, которые перед выездом в поле чувствовали себя вполне здоровыми, возникали, как правило, через несколько часов (среди школьников) или суток (среди студентов) после начала полевых работ. Складывалось впечатление, что если бы они не приступили к работе в поле, то симптомов заболевания у них не возникло бы. Характерно, что симптомы заболевания были зарегистрированы у людей, работающих на одном и том же участке поля.

Симптомы заболеваний школьников, работающих в 1999 году в Белоярском районе Свердловской области, во многом идентичны симптомам заболеваний студентов, работающих в 1989 году в Красноуфимском районе, что говорит об идентичности основных этиологических факторов наблюдавшихся заболеваний.

На полях, где работали школьники (в 1990 г.) и студенты (в 1989 г.) обнаружены остаточные количества, как правило, на уровне ПДК и ОБУВ (ориентировочный безопасный уровень воздействия) и ниже для пестицидов различных типов, в частности, фосфорсодержащих (фосфамид), хлорорганических (препарат 2,4-Д, гексахлоран и др.), пиретроидов (рамрод). Отметим, что по данным санитарно-эпидемиологической службы Свердловской области превышение ПДК не было обнаружено.

Однако на основании только заключения о комплексном воздействии нескольких пестицидов затруднительно объяснить случаи массовых заболеваний студентов и школьников с выраженными симптомами поражения периферической нервной системы, особенно с учетом того, что содержание пестицидов в пробах в большинстве случаев не превышало ПДК (ОБУВ). Вероятно, значительный вклад внесли ряд факторов, способствующих проявлению заболеваний.

Определенную роль могли сыграть особенности погодных условий. В период после применения пестицидов, как правило, стояла холодная дождливая погода (в это время студенты и школьники не работали), а после окончания дождей устанавливалась теплая погода, что могло способствовать повышению концентрации пестицидов в поверхностном слое почвы, растительности и в приземном слое воздуха.

В утреннее время (в 6—8 часов), когда студенты и школьники начинали работу на полях, возможно появление «токсичных туманов», в которых концентрация пестицидов значительно повышена. Многие студенты и школьники отмечали, что во время сельхозработ «они ощущали какой-то технический (химический) запах». Имеются данные о том, что в таких утренних туманах концентрации некоторых пестицидов могут превышать на 2—3 порядка ПДК.

При конденсации туманов на поверхности листьев растений образуется «токсичная роса», при контакте с которой возможна накожная аппликация и проникновение пестицидов через кожу, т.е. имело место полиапликационное действие пестицидов. По мере рассеивания тумана концентрация пестицидов в приземном слое атмосферы и верхних слоях почвы снижается. Вероятно, именно поэтому в отобранных пробах почвы не удалось обнаружить количества пестицидов, превышающие ПДК.

Другой фактор — длительное сохранение пестицидов в почве, чему могли способствовать низкие детоксикационные свойства почв Свердловской области (каменистая почва с малым количеством гумуса и биомассы). На примере фосфамида экспериментально было показано, что период полураспада этого вещества в почве Свердловской области в 1,5 раза больше аналогичного показателя для почвы Среднерусской полосы.

Непривычные для городских молодых людей физические нагрузки (студенты и школьники работали на полях по 8—10 часов в день), а также и необычная рабочая поза («на корточках» или на коленях) тоже могли быть причиной травматического поражения периферической нервной системы (по типу так называемой «болезни картофельного поля»).

Следует учитывать возможное сочетанное действие токсичных веществ, когда попавшие на кожу пестициды из «токсичной росы» могли оказывать влияние как во время работы на полях, так и в период отдыха.

Заболеванию способствовал ослабленный иммунобиохимический статус многих студентов и школьников Свердловска: низкое содержание витаминов С, В, D и провитаминов в крови обследованных молодых людей было показано экспериментально заведующим отделом ВНИИ пита-

ния МЗ РФ проф. В.Б. Спиричевым. Интересно отметить, что крайне низкое содержание витаминов (на уровне нижних границ нормы) отмечалось у 15% обследованных студентов и школьников. Примерно столько же (в процентном отношении) составляет количество заболевших от общего количества лиц, работавших на полях. Причинами снижения иммунобиохимического статуса молодых людей из Свердловска являются, вероятно, те же, что и причины, вызывающие «синдром множественной химической чувствительности».

Не исключено, что важную роль могли сыграть простудные и желудочно-кишечные заболевания, которые отмечались у многих студентов в 1989 году, когда имели место более выраженные и массовые заболевания студентов.

Относительно других возможных причин «синдрома Свердловской области» (действие продуктов разложения пестицидов с просроченным сроком годности, компонентов ракетных топлив, возникновение скрытых форм инфекционных заболеваний) специалисты пришли к выводу, что вероятность их в развитии заболевания студентов и школьников мала.

Таким образом, «синдром Свердловской области» относится к типичным проявлениям массовых заболеваний «неясной этиологии». В данном случае специалисты в области химии и токсикологии физиологически активных веществ встретились с тремя видами действия неблагоприятных факторов: выраженным комбинированным воздействием пестицидов при разных путях проникновения их в организм, комплексным действием (совокупность химического и климато-географического факторов), сочетанным эффектом (воздействие пестицидов во время и после работы).

«Балканский синдром»

В мае—июне 1999 года военнослужащие армий США и европейских стран НАТО (Англия, Италия, Испания, Франция и др.), а также некоторых других стран (Венгрия, Польша и др.) принимали участие в военных операциях на территории Югославии. Всего участвовало более 40 тыс. военнослужащих. Ракетно-бомбовые удары наносились по объектам инфраструктуры, имеющим стратегическое, экономическое и военное значение. Разрушению подвергались нефтеперерабатывающие заводы, нефтехранилища, крупные энергетические предприятия и электростанции, химические заводы, фармацевтические фабрики и другие энергетические и промышленные объекты. Цель операций — разрушение военно-стратегических и экономически важных государственных предприятий и объектов Югославии. Отметим, что такие же цели преследова-

лись США во время операции «Буря в пустыне» в 1990 году в Персидском заливе.

Через 1,5 года после событий в Югославии, в конце 2000 года, в прессе появились сообщения о неоднократных случаях заболевания военнослужащих, принимавших участие в военных операциях на Балканах. Основные симптомы заболевания: повышение температуры, головные боли, мышечная слабость и самое основное — изменение состава крови по типу лейкемии (рак крови). Симптомы лейкемии наиболее характерны для «Балканского синдрома». Эти симптомы зарегистрированы у военнослужащих Италии, Франции, Португалии, Испании и других стран (всего более 60 человек). В целом, эти симптомы в какой-то степени напоминают синдром Персидского залива. Однако они характеризуются более быстрым и выраженным развитием лейкемии. Отмечается выраженное снижение иммунной защиты организма, в связи с чем в прессе высказывалось даже предположение о возможности вирусного заболевания (но это не подтвердилось). Помимо быстрой динамики развития заболевание протекает в более тяжелой форме. В первой половине марта 2001 г. умерло более 10 человек (в основном военнослужащие Италии, а также Франции, Испании и других стран). Отмечаются заболевания и среди мирных жителей (в районе г. Сараево и в других районах Югославии). Прежде всего это лейкемия, повысилась также частота возникновения опухолей легких, кожи и других органов.

Таким образом, в настоящее время сформировались представления о «Балканском синдроме» как о новом самостоятельном нозологическом медицинском синдроме, возникшем в результате боевых действий в Югославии. Рассмотрим возможные причины «Балканского синдрома».

Наиболее активно обсуждается версия о действии обедненного урана (ОУ), который содержится в 35- и 155-мм снарядах, а также в ракетах, применявшихся штурмовой авиацией США и других стран НАТО. Эти боеприпасы обладают повышенной пробивной силой. Отметим, что в США имеются большие запасы таких боеприпасов с ОУ (около 100 миллионов единиц, часть из которых применялась в Ираке (1989—90 гг.), Боснии (1994 г.) и Югославии (1999 г.).

Гипотеза о ведущей роли в развитии «Балканского синдрома», вызванного ОУ, основана, в первую очередь, на общеизвестных представлениях о возникновении раковых заболеваний при действии урана. Однако исследования по оценке степени опасности боеприпасов с ОУ, проведенные в США еще после операции «Буря в пустыне», показали, что такие боеприпасы сами по себе не представляют повышенной радиационной опасности с точки зрения вероятности возникновения

острой лучевой болезни, так что прямой связи между применением боеприпасов с ОУ и синдромом Персидского залива не выявлено. Вместе с тем, при оценке возможных последствий воздействия ОУ следует принять во внимание тот факт, что при массовом применении таких боеприпасов против бронированной боевой техники и укрепленных убежищ образуются мелкодисперсные аэрозоли, содержащие радионуклиды: соединения урана-238, в том числе оксида урана. Данное обстоятельство опасно тем, что образующиеся мелкодисперсные аэрозоли становятся источником, главным образом, альфа-частиц, регистрация которых в окружающей среде средствами войсковой радиационной разведки с учетом низких плотностей заражения затруднена. Не исключено, что это обстоятельство является одной из причин, почему радиационный контроль, проведенный спустя некоторое время после применения боеприпасов с ОУ в операции «Буря в пустыне» и военных действий в Югославии, не показал повышенного радиационного фона на поверхности боевой техники и местности.

Заметим, что определение степени зараженности окружающей среды радионуклидами в полевых условиях, выполняемое путем отбора проб с последующим анализом в специализированных лабораториях войск РХБ-защиты, является непростой задачей. Дело в том, что образующиеся радионуклиды находятся в виде твердого мелкодисперсного аэрозоля, напоминающего сигаретный дым. Частицы практически не сорбируются на поверхностях боевой техники и предметах окружающей среды, поэтому обнаружить эти вещества, находящиеся во взвешенном состоянии в низких концентрациях, крайне сложно. А между тем возникает опасная ситуация — частички радиоактивных мелкодисперсных аэрозолей, обладающих высокой токсичностью (ПДК = 0,015—0,075 мг/м³), хорошо проникают через органы дыхания в организм, вызывая поражения органов кроветворения и других тканей с быстрой делением клеток.

В пользу подобной трактовки косвенно свидетельствует тот факт, что симптомы лейкемии у военнослужащих появились в Боснии и Косово, где как раз применялись боеприпасы с ОУ. У военнослужащих, находившихся в Хорватии, эти симптомы в столь выраженной форме не выявлены. В этом районе боеприпасы с ОУ не применялись.

И все же нельзя не отметить, что специалисты международных комиссий, проводившие дозиметрический контроль по окончании боевых действий в Ираке и Югославии, не зарегистрировали повышенного радиационного фона на местности. С нашей точки зрения объяснение «Балканского синдрома» только возможностью пораже-

ния ОУ является недостаточным, требуется учет других неблагоприятных факторов.

Как уже сказано выше, «Балканский синдром» в какой-то степени напоминает «синдром войны в Персидском заливе». При анализе причин, способствующих возникновению и развитию этих заболеваний, отмечаются некоторые общие особенности: и в том, и в другом случае имело место комплексное и комбинированное воздействие различных факторов. В первую очередь речь идет о сочетании совместного действия боеприпасов с ОУ и других неблагоприятных для здоровья факторов. В ходе боевых операций в Югославии массовое разрушение нефтеперерабатывающих заводов, нефтехранилищ и других промышленных объектов сопровождалось сильными пожарами. Дымы, содержащие продукты горения нефти, распространялись на большие расстояния (километры). Кроме того, как отмечалось выше, разрушению подвергались объекты энергоснабжения, химические предприятия и фармацевтические фабрики, что также вносило свой вклад в отравление внешней среды.

Международные комиссии по окончании боевых действий в Югославии обнаружили в почве, растительности, в воде водоемов и рек бассейна Дуная продукты горения нефти, компоненты трансформаторных масел, хлорорганические соединения, соединения ртути, кадмия, свинца и другие токсичные вещества. Некоторые из подобных токсикантов были обнаружены на значительном расстоянии (несколько километров) от территории боевых действий вниз по течению Дуная. Необходимо отметить, что продукты горения нефти, трансформаторных масел и ряда других химических веществ, как правило, содержат конденсированные полициклические соединения (производные фенантронов, пиренов и др.), которые в сочетании с соединениями тяжелых металлов (например, оксиды урана) обладают выраженным мутагенным действием. Это воздействие на организм человека, животных и птиц проявляется в нарушении генетического аппарата клеток органов кроветворения и иммунной системы организма, что характерно для Балканского синдрома.

Радиоактивные вещества, образующиеся при применении боеприпасов с ОУ, могут сорбироваться на частичках продуктов горения нефти и в «концентрированном» виде поступать в организм через органы дыхания. Кроме того, в качестве «носителей» радионуклидов и токсичных веществ могли выступать частицы аэрозолей, образующихся при применении «графитовых» боеприпасов, которые использовались армиями стран НАТО для выведения из строя сетей электроснабжения.

Таким образом, «Балканский синдром» представляет собой еще один случай массового заболевания людей «неясной этиологии». В отличие от «синдрома войны в Персидском заливе», он характеризуется более быстрым развитием симптомов поражения органов кроветворения (лейкемии) и других органов. Примерно 1/4 часть военнослужащих, у которых зарегистрирован этот синдром в первой декаде марта 2001 г., погибли от лейкемии. Такого быстрого развития рака крови с тяжелыми и смертельными исходами после боевых действий в районе Персидского залива не наблюдалось.

Можно полагать, что возникновение и развитие «Балканского синдрома» обусловлено суммарным воздействием радионуклидов, попадающих в организм через органы дыхания в виде мелкодисперсных аэрозолей, продуктов горения нефти и трансформаторных масел и продуктов, поступивших в окружающую среду при разрушении химических и фармацевтических предприятий. При этом частицы дымов от горящих нефтехранилищ и нефтеперерабатывающих заводов, а также от «графитовых» боеприпасов, применявшихся в Югославии, могли способствовать концентрированию радионуклидов, поступающих в организм ингаляционным путем.

Следует отметить, что отрицательное влияние на организм опасных физических и химических факторов при совместном их сочетании, как правило, наблюдается на низких уровнях воздействия, когда каждый фактор в отдельности может не вызывать выраженных отрицательных эффектов. В этом отношении просматривается аналогия с воздействием малых и сверхмалых доз ионизирующих излучений на нуклеиновые кислоты и функциональную активность клеток.

Заключение

В последние годы в нашей стране и за рубежом имели место случаи массовых заболеваний людей с симптомами поражения нервной и других систем организма. Характерной особенностью этих заболеваний является отсутствие одного выраженного ведущего этиологического фактора. На примере «синдрома войны в Персидском заливе» и «синдрома Свердловской области», а также «Балканского синдрома» показано, что важную роль в развитии таких заболеваний играет комплексное, комбинированное и сочетанное действие на организм различных неблагоприятных факторов на низком уровне воздействия, т.е. когда каждый фактор в отдельности не вызывает видимых симптомов заболевания (интоксикации). Предполагается, что в развитии этих заболеваний важную роль играют изменения индивидуальной чувствительности организма к веществам на фоне действия отрицательных

факторов внешней среды (пестициды, растворители, краски, добавки к пищевым продуктам и др.) — синдрома «множественной химической чувствительности», или «синдрома влияния окружающей среды».

Большую опасность представляет также резкое ухудшение экологической обстановки. События последнего времени свидетельствуют о том, что очаги экологической опасности могут возникать в ходе военных конфликтов. Примером тому является «Балканский синдром». Следствием ракетно-бомбовых ударов по территории Югославии (май 1999 год) явилось загрязнение окружающей среды (почвы, растений, грунтовых вод, рек и др.) нефтепродуктами, продуктами горения нефти, компонентами трансформаторных масел, ртутью и другими соединениями, представляющими экологическую опасность. По-видимому, эта опасность могла распространиться на другие страны, расположенные вниз по течению р. Дунай.

Рассмотренные в данной статье, а также в ранее опубликованных обзорах [24—26] вопросы имеют важное значение для проблемы уничтожения химического оружия. В настоящее время нет никаких оснований для пересмотра стандартов безопасности отравляющих веществ, принятых в Российской Федерации, в связи с проведением работ по уничтожению химического оружия. В то же время нельзя не учитывать проблему воздействия малых доз и концентраций физиологически активных веществ, в том числе и рецептур отравляющих веществ, подлежащих уничтожению, на фоне действия других неблагоприятных факторов малой интенсивности, и эта проблема на сегодняшний день становится весьма актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саноцкий И.В. Основные концепции реакции живых организмов на неблагоприятные факторы и их проявление. Советско-американский симпозиум. Тбилиси, 1975, с. 112.
2. Kaizer J. e.a. J. Amer. Med. Assoc., 1994, v. 272, № 5, 1995, v. 273, № 23.
3. Голденков В.А., Дикий В.В., Лошадкин Н.А. Тез. докл. первого съезда токсикологов России. Москва, 1998, с. 40.
4. Лошадкин Н.А., Дружинин А.А., Банников А.И., Рембовский В.Р. Там же, с. 75.
5. Vos J.G., Pennihns A.H. In: «Selectivity and Molecular mechanism of toxicity». London: Macmillian Press, 1987, p. 211.
6. Софронов Г.А., Румак В.С. Тез. докл. первого съезда токсикологов России. Москва, 1998, с. 18.
7. Matines F.D. Drugs as suicide substrates of Cytochrome P-450. Ed.: E.D. Matines, E.A. Lock. London: Macmillian Press, 1987, p. 183.
8. О'Брайн Р. Токсичные эфиры кислот фосфора. Пер. с англ. М.: Мир, 1964.
9. Jonson M.K. In Proc. Intern. Conf. on Environmental Hazards of agrochemicals, Alexandria, 1984.
10. Johnson M.K. In: Selectivity and molecular mechanism of toxicity. Eds. E.D. Matines, E.A. Lock. London: Macmillian Press, 1987, p. 27.
11. Шульга В.Я. Тез. докл. на первом съезде токсикологов России. Москва, 1998, с. 231.
12. Федорченко А.Н., Мусейчук Ю.И. Медицина труда и профессиональная экология, 1997, № 6, с. 2—5.
13. Янно Л.В., Мусейчук Ю.И. Там же, 1997, с. 5—7.
14. Гуреева Л.М., Дубровская Л.В., Мусейчук Ю.И. и др. Там же, 1997, с. 7—11.
15. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Худяков И.В. Изв. АН СССР, 1990, т. 2, с. 184—193.
16. Сазанов Л.А., Зайцев С.В. Биохимия, 1992, т. 57, № 10, с. 1443—1460.
17. Ашмарин И.П., Леликова Т.В. Изв. АН, 1992, т. 4, с. 531—536.
18. Ашмарин И.П., Назареева Е.П., Леликова Т.В. Там же, 1994.
19. Красовский Г.Н., Егорова Н.А., Антонова М.Г. Тез. докл. первого съезда токсикологов России. Москва, 1998, с. 8.
20. Бурлакова Е.Б. Тез. докл. международ. симп. «Жизнь в атомном и химическом мире». Москва, 1999, с. 114.
21. Пальмина Н.П. Там же, с. 87
22. Батырев В.В., Лошадкин Н.А., Корякин Ю.Н., Холстов В.И. Там же, с. 34.
23. Батырев В.В., Лошадкин Н.А., Беженарь Г.В. и др. Оценка химико-токсикологической обстановки при потенциально возможных аварийных ситуациях на объектах с токсичными веществами. Тез. конфер. «Медицина катастроф». С.-Петербург, 1995.
24. Бурлакова Е. Б. Рос. хим. ж. (ЖРХО им. Д. И. Менделеева), 1999, т. 43, № 5, с. 3.
25. Ашмарин И. П., Каразеева Е. П., Лелекова Т. В. Там же, с. 21.
26. Зайцев С. В., Ефанов А. М., Сазанов Л. А. Там же, с. 28.