

УДК 632.95:615.9:613.66

ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ: ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И МЕХАНИЗМЫ ИХ ФОРМИРОВАНИЯ (обзор литературы и данные собственных исследований)

О.А.Харченко, Г.М.Балан, проф., Н.Н.Бубало

ГП "Научный токсикологический центр имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины, г. Киев

РЕЗЮМЕ. У роботі узагальнено дані вітчизняних та зарубіжних дослідників про частоту розвитку і патогенетичні механізми формування основних клінічних синдромів при гострих отруєннях фосфорорганічними пестицидами (ФОП), а також результати власних спостережень та лікування 60 хворих, які перенесли гостре отруєння ФОП.

Ключові слова: фосфорорганічні пестициди, гостре отруєння, патогенез, клінічні синдроми.

РЕЗЮМЕ. В работе обобщены данные отечественных и зарубежных исследователей о частоте развития и патогенетических механизмах формирования основных клинических синдромов при острых отравлениях фосфорорганическими пестицидами (ФОП), а также результаты собственных наблюдений и лечения 60 больных, перенесших острое отравление ФОП.

Ключевые слова: фосфорорганические пестициды, острое отравление, патогенез, клинические синдромы.

SUMMARY. The article summarizes the data of domestic and foreign researchers on the incidence and pathogenetic mechanisms of formation the major clinical syndromes of acute organophosphorus pesticides poisoning (OP), and the results of our own observations and treatment of 60 patients with acute poisoning OP.

Key words: organophosphorus pesticides, acute poisoning, pathogenesis, clinical syndromes.

Фосфорорганические пестициды (ФОП) до настоящего времени широко применяются в сельском хозяйстве в качестве инсектицидов для обработки садов, виноградников, овоще-бахчевых, зерновых, зерно-бобовых и других культур, а также в качестве дефолиантов, десикантов и для борьбы с эктопаразитами животных [1, 2, 3]. На протяжении последних двух десятилетий в различных странах ФОП продолжают оставаться одной из основных причин острых отравлений пестицидами как среди работников сельского хозяйства [1, 4-7, 11], так и среди населения, использующего данные препараты в быту в качестве инсектицидов [8, 9, 10, 12, 14], а также при случайном или преднамеренном приёме внутрь [12-15].

Частота развития острых отравлений ФОП в сельском хозяйстве за последние двадцать лет несколько снизилась по сравнению с семидесятиями — девяностыми годами прошлого столетия, когда на долю отравлений ФОП приходилось 70-90% в структуре острых отравлений пестицидами [1, 16]. Наибольшее число отравлений ФОП наблюдалось в странах Южной Америки и Азии [4, 8, 9, 16]. Среди профессиональных отравлений пестицидами 23% были связаны с промышленным производством, 77% — с их реализацией и применением, причем более 80% профессиональных отравлений пестицидами было вызвано ФОП

[1]. Большая часть отравлений возникала непосредственно при работе с ФОП (опрыскивание, опыливание) в условиях сельскохозяйственного производства и чаще всего они были связаны с недостаточной осведомлённостью работающих о токсических свойствах ФОП, несоблюдением мер предосторожности [1, 4, 7, 11]. Возникновению отравлений часто способствовала жаркая погода, затрудняющая использование средств индивидуальной защиты, особенно у хлопкоробов, табаководов, садоводов, свекловодов, работников тепличных хозяйств. При этом часть отравлений была связана с ранним выходом людей на обработанные ФОП плантации и проведением на них различных процессов по обработке почвы или уходу за посевами [1, 3, 11]. Нередко групповые отравления сельскохозяйственных рабочих происходят в результате сноса пестицидов с соседних обработанных ФОП полей [1, 8, 11, 14, 16, 17]. Чаще всего причиной острых отравлений работников сельского хозяйства были такие ФОП, как тиофос, меркаптофос, каптофос, хлорофос, карбофос, метилмеркаптофос, интраион, трихлорметафос-3, антио, диазинон, дурсбан, фозалон, фосфамид [1, 3, 4, 7, 11, 12, 14].

За последние десятилетия в связи с запрещением применения в сельском хозяйстве высокотоксичных ФОС, а также в связи с ростом

ассортимента других пестицидов, количество отравлений ФОП среди сельскохозяйственных рабочих снизилось. Тем не менее, именно отравления ФОП остаются одной из основных составляющих в общей структуре отравлений пестицидами, особенно групповых [16, 17, 18, 19, 20]. Большая часть групповых профессиональных отравлений ФОП до настоящего времени регистрируется в развивающихся странах [15, 20, 21, 22, 24, 30, 37]. Так, в Никарагуа из 72-х описанных случаев острых отравлений пестицидами 65 были связаны с профессиональным воздействием, преимущественно ФОП, из них большинство составляли групповые отравления сельскохозяйственных рабочих [20]. Изучение частоты отравлений ФОП в 290 бразильских фермерских садоводческих семьях показало, что острые профессиональные отравления ФОП регистрировались в 4% семей за последние 12 месяцев, в 19% — в предыдущие годы [21]. Среди работников, использовавших ФОП в течение 10 дней перед исследованием, у 2,9% присутствовали симптомы отравления, у 20% наблюдалось снижение активности холинэстеразы. Авторы считают необходимым повысить существующие требования к защите при работе с пестицидами для дальнейшего уменьшения риска развития отравлений. По данным 18 центров отравлений в Бразилии за период 1991-1994гг зарегистрировано 153459 случаев отравлений, из них 12,8% — пестицидами, 42,3% из которых были вызваны ФОП [25]. Отравления пестицидами в основном отмечались в сельской местности, причиной их в 83,8% случаев явились производственные воздействия. Среди отравлений ФОС преобладали отравления паратионом, тамароном, малатионом, диазиноном и дихлофосом. Смертность при отравлениях ФОП составила 1,7%. Анализ распространённости острых отравлений пестицидами в Бразилии с 1992 по 2002гг показал, что только в штате Мату-Гросу-ду-Сул зарегистрировано 1355 подобных случаев [28]. Большинство пострадавших составили мужчины в возрасте от 15-ти до 49-ти лет. В разных сельских районах штата число отравлений в анализируемый период варьировало от 25 до 65,7 на 100000 жителей. Причиной отравлений в 75,7% случаев были ФОП, в 12,2% — гербициды. Летальные исходы зафиксированы в 176 наблюдениях. Самая высокая смертность отмечена при воздействии ФОС [28].

Из описанных за 5 лет в Калифорнии 4000 случаев отравлений пестицидами более 70% составляли отравления ФОП [23]. В 44% случаев профессиональные отравления были связаны со сносом пестицидов с обрабатываемых полей. Авторы отмечают, что предпринимае-

мые властями меры недостаточны и носят формальный характер. Сообщается, что ФОП становятся частой причиной отравлений среди сельскохозяйственных рабочих в Индии [24], причем среди 15730 случаев отравлений в год 1571 случай сопровождался летальным исходом. О риске развития острых отравлений ФОП у сельскохозяйственных рабочих при их сносе с обрабатываемых плантаций отмечают и другие авторы [1, 17, 18, 19, 26]. Проведение оценки риска сноса распылённых пестицидов для людей и окружающей среды с помощью моделирования распыления флюоресцентным красителем в концентрации 3 г/л позволило доказать потенциальный риск сноса пестицидов и, соответственно, риск развития отравлений даже при их низкой летучести [26]. Среди острых отравлений, зарегистрированных в Словакии за 9 лет, отравления пестицидами составили 13,9% (1761 случай), из которых в 72% случаев причиной отравления послужили ФОП [27]. Продолжают регистрироваться острые отравления ФОП среди фермеров в Иране [29]. Наряду с профессиональными отравлениями авторы отмечают большую частоту отравлений в сельской местности из-за отсутствия достаточных знаний о токсичности ФОП, нередко из-за отсутствия средств индивидуальной защиты. Оценка частоты отравлений пестицидами в Тегеране и пригородах за 2000 — 2002гг показала, что за рассматриваемые 2 года зарегистрировано 583 случая отравлений (ФОП — 58,8%, карбаматы — 32,9%, хлорорганические пестициды — 0,5%, прочие — 7,8%) [30]. Отравления средней тяжести при этом составили 29% от общего числа, тяжелые отравления — 14%, летальные исходы зафиксированы в 13% случаев.

В Швеции в 1994г. по сравнению с 1984г. число отравлений увеличилось с 493 до 774, при этом ФОП — со 162 до 349 [31]. В Швейцарии с 1966 по 2001г зарегистрировано 6076 случаев отравлений ФОП и карбаматами, при этом случаи тяжелых отравлений и отравлений с летальным исходом составили лишь 1% от общего их числа [32]. В Великобритании наметилась тенденция к снижению частоты острых профессиональных отравлений ФОП у сельскохозяйственных рабочих [33]. Однако, авторы отмечают длительные неврологические расстройства у рабочих, контактировавших с ФОП, особенно с диазиноном и актелликом Д. Отмечена тенденция к снижению частоты острых отравлений ФОП и в Польше [34, 35]. По данным токсикологического центра г.Познани, количество острых отравлений ФОП за периоды 1977-1986 и 1987-1996гг снизилось в 2 раза [34]. Такая же тенденция наблюдалась и в Краковском центре клинической токсиколо-

гии [35]. Анализ 482 случаев острого отравления ФОС в Германии показал, что в 287 случаях отмечено отравление паратионом, в 90 — оксидеметон-метилом или метасистоксом, в 20 — диметоатом, в 6 — монокротофосом [45].

O'Malley M [36] сообщает, что по данным ВОЗ, только за 1990г. в мире произошло 1 миллион тяжелых отравлений пестицидами в сельском хозяйстве и 2 миллиона в быту, в структуре которых преобладали отравления ФОП. По данным ежеквартального обзора мировой санитарной статистики в ходе многочисленных независимых оценок было подтверждено, что проблема острых отравлений пестицидами остаётся одной из основных глобальных проблем здравоохранения [37]. Признётся, что данная проблема более типична прежде всего для развивающихся стран. Ежегодно в этих странах более 25 млн. сельскохозяйственных рабочих переносят 1 и более случаев отравления пестицидами разной степени выраженности. Подчеркивается необходимость борьбы с этой проблемой на основе взаимного сотрудничества всех сторон, включая национальные правительства, представителей агрохимической промышленности, международные агентства, ученых и пострадавших.

Механизм действия фосфорорганических соединений, являющихся одной из основных причин отравлений, широко изучается в последние 20-30 лет [1, 2, 5, 7, 11, 38, 39]. ФОС проявляют своё токсическое действие в результате того, что имеют определённое сходство в строении с естественным субстратом — холинэстеразы (ХЭ) — ацетилхолин (АХ) как стереохимически, так и по реакционной способности [1, 2]. При достижении активного участка ХЭ взаимодействие ФОС с ферментом сводится к фосфорилированию (или карбамилрованию) гидроксильной серина. Доказано, что ФОС реагируют с ХЭ в две стадии. На первой стадии за счет электростатических и гидрофобных взаимодействий образуется комплекс типа комплекса Михаэлиса, на второй — возникает ковалентная связь ингибитора с серином в эстератическом центре фермента [1, 2, 4]. Комплекс ингибитор-фермент на первой стадии легко распадается, в то время как на второй стадии становится более прочным. Прочность его в значительной мере определяется концентрацией и длительностью действия ФОС. Одни ФОС, к ним относятся некоторые ФОП, образуют с ХЭ чрезвычайно устойчивую связь, другие — легко гидролизуются.

В последние десятилетия появились исследования, вскрывающие тонкие механизмы развития нарушений пре- и постсинаптической нейротрансмиссии при воздействии ФОС [2,

5, 11, 39], а также выявлен ряд неантихолинэстеразных механизмов их действия [39, 40, 41, 42, 64]. Доказано, что ФОС, способные реагировать с ХЭ, обладают большим или меньшим сродством также к m- и n- холинорецепторам (ХР), оказывая при этом как холиномиметическое, так и холинолитическое действие, а также облегчающее и холиносенсибилизирующее действие на ХР [2, 39, 43, 44, 48]. Известно, что m-ХР локализованы в постсинаптических мембранах клеток эффекторных органов и в окончаниях парасимпатических нервных волокон и относятся к метаботропному типу [1, 2, 39, 40]. Внутриклеточные эффекты их возбуждения реализуются за счет повышения цитозольной концентрации Ca^{2+} , который активирует Ca^{2+} -зависимую гуанилатциклазу, что вызывает генерацию цГМФ, опосредующего действие АХ на m-ХР и соответственно на цГМФ-зависимые биохимические системы соответствующих мишеней. В свою очередь n-ХР, локализованные в постсинаптических мембранах ганглионарных клеток, которые контактируют с окончаниями парасимпатических и симпатических преганглионарных волокон, являются рецепторами ионотропного типа, стимуляция которых АХ сопровождается повышением проницаемости клеточных мембран (n-холинергических синапсов нервной системы и нервно-мышечной пластинки) к ионам Ca^{2+} , Na^+ и K^+ . Такой эффект активации n-ХР обусловлен их внутримембранной организацией, представленной надмолекулярным комплексом из пяти белковых субединиц (α_1 , α_2 , β , γ , δ), которые окружают белковый канал, пронизывающий липидный слой мембраны. Если синтез АХ происходит в нервных окончаниях, то сохранение — в специальных синаптических везикулах, а освобождение его в синаптическую щель происходит вследствие возбуждения нейрона дискретными порциями ("квантами") по механизму экзоцитоза из синаптических везикул. Непосредственным сигналом, активирующим процессы выхода АХ через пресинаптическую мембрану, является повышение в середине нервного окончания ионов Ca^{2+} . Угнетение ХЭ вследствие воздействия ФОС сопровождается избытком АХ и перевозбуждением m- и n-холинергических реакций в органах-мишенях. В.Б. Прозоровский и соавторы [39, 40, 73] доказали наличие у ФОС дистантного действия на клетки, не имеющие иннервации: клетки крови и эндотелиоциты и описали наличие АХЭ в клетках крови и эндотелиоцитах [39, 40, 73].

Наряду с холинергическими механизмами интоксикации ФОС доказано развитие также нехолинергических механизмов [2, 39, 40, 46, 64]. Доказана роль сериновых гидролаз, кар-

боксилэстераз, амилаз и ряда других компонентов холинергической системы как мишеней ФОС [64]. Выявлено участие в патогенезе интоксикации ФОС ГАМК-эргической системы мозга, а также симпато-адреналовой системы [46, 47, 63], в частности в развитии судорожного синдрома. Получены доказательства нехолинэстеразных мишеней ФОС: сверхвысокая чувствительность нокаутных по АХЭ мышей к летальному действию ФОС [48]. Показано, что острое воздействие диметоата вызывает падение активности АХЭ крови и гиппокампа с частичным восстановлением через 24 часа [63]. Одновременно отмечается повышение в гиппокампе содержания ГАМК и градуальное повышение глицина. Авторы отводят важную роль повышению уровня аминокислотных нейромедиаторов гиппокампа в неантхолинэстеразных механизмах токсического действия ФОС [63].

Установлено, что холиномиметическое и литическое действие ФОС преимущественно проявляется на n-ХР ганглиях, сенсibiliзирующее — на m-ХР, облегчающее — на нервных окончаниях скелетной мускулатуры, перевозбуждение которых лежит в основе формирования миофасцикуляций [39, 40, 46, 49]. Совокупность антхолинэстеразных и неантхолинэстеразных эффектов ФОС обуславливает прежде всего их нейротоксическое действие, что в первые сутки характеризуется развитием холинергического криза, а в последующие дни — формированием токсической энцефалопатии или астено-вегетативного синдрома, в зависимости от степени тяжести интоксикации [1, 4, 5, 8, 12, 16, 17, 62]. При этом существенный вклад вносят гемодинамические сдвиги с нарушением микроциркуляции, гипоксия и метаболический ацидоз [50, 51, 52], а также цитотоксическое действие ФОС [53], причем клетки астроглии наиболее чувствительны к их воздействию [54]. Изменения ультраструктуры клеток астроглии характеризовались расширением митохондрий, изменением гладкого эндоплазматического ретикулума, некрозом ядер, образованием липидных вакуолей. Наиболее чувствительны к действию ФОС клетки астроглии на стадии клеточного деления, что обусловлено ингибированием синтеза ДНК [55, 73]. Обращается внимание на морфологическое существование зон реактивной глиии мозга и нейронов, экспрессирующих фибриллярный белок после введения ФОС [60, 72]. Экспериментальное изучение действия сублетальных доз малатиона на ультраструктуру синапсов и m-холинорецепторы головного мозга показало, что малатион обуславливает сокращение протяженности активных асимметричных синаптических зон в результате увеличе-

ния численности коротких и уменьшения численности длинных зон. Ультраструктурные изменения синапсов проявляются после 24 часов действия токсиканта, а уменьшение количества m-холинорецепторов отмечено через 96 часов [61]. Среди многочисленных нейротоксических реакций при воздействии ФОС очень большое значение придается гипоксии [1, 39, 40, 50, 52]. Основными причинами ее возникновения являются: затруднение проходимости дыхательных путей (спазм бронхов и бронхоррея), изменения активности дыхательных мышц (фасцикуляция, гипертоonus и паралич) [56, 57, 62], нарушение микроциркуляции (агрегация эритроцитов и стаз) [1, 2, 3, 9, 40, 64], нарушение функции сердечной мышцы (аритмия, гипер- или гиподинамическая реакция) [1, 2, 58, 59, 62], угнетение дыхательного центра и подавление утилизации кислорода тканями [1, 3, 50, 52, 56, 57]. Гипоксия сама по себе активирует перекисное окисление липидов (ПОЛ) и нарушает биохимические процессы, обеспечивающие тканевое дыхание [39, 50, 62]. Развитию гипоксии и нейротоксичности ФОС способствуют нарушения гомеостаза кальция [62]. Показано увеличение содержания интрасинапсосомального Са в мозге на фоне снижения активности основного фермента, участвующего в выведении Са — Са⁺⁺ — АТФазы. Увеличение интрасинапсосомального Са сопровождалось увеличением активности кальпаина, что также вело к нарушению нейрональной функции. Развитию гипоксии и полиорганных нарушений, особенно нейротоксических реакций, значительно способствует формирование окислительного стресса при интоксикации ФОС на фоне ингибиции антиоксидантной системы [39, 65, 66, 67, 68]. В эксперименте активация процессов ПОЛ с угнетением антиоксидантной системы при действии ФОС выявлена как в головном и спинном мозге, периферических нервах [2, 39, 40, 68], так и во внутренних органах, особенно в микросомах и митохондриях, выделенных из печени и сердца [69], а также в периферической крови и эритроцитах [39, 66]. Авторы считают, что активные формы кислорода обуславливают развитие как нейротоксических реакций, так и полиорганных нарушений, дыхательной и почечной недостаточности [2, 70], а также хронизацию синдромов острого отравления ФОС [1, 32, 39, 41, 71]. Показано, что хотя у разных ФОС выраженность прооксидантного действия различна [39, 41, 71], тем не менее, наряду со специфическим для них холинергическим и мембранотоксическим действием, они обладают также и неспецифическим прооксидантным эффектом, что обуславливает целесообразность применения сов-

ременных антиоксидантов в комплексной терапии острых отравлений ФОС.

Не преуменьшая роли вскрытых за последние годы нехолинэстеразных эффектов ФОС, основная роль в механизме действия отводится их антихолинэстеразному действию [1, 2, 39, 40]. Как известно, различают три типа ХЭ: ацетилхолинэстеразу (АХЭ) или ацетилхолингидролазу, содержащуюся в сером веществе мозговой ткани, симпатических ганглиях, мотонейронах спинного мозга, аксоновой терминали, двигательных концевых пластинках, мембране ядра, эритроцитах, эндоплазматическом ретикулуме и мышцах; бутирилхолинэстеразу (БуХЭ) или ацилгидролазу ацилхолинов, локализирующуюся в плазме крови, стенке кишечника, печени, поджелудочной железе, мембране лимфоцитов и бензоилхолинэстеразу (БеХЭ) или бензоилхолингидролазу, однако ведущая роль в гидролизе АХ принадлежит АХЭ [1, 2, 4, 5, 11]. Тем не менее, в большинстве тканей можно обнаружить все типы ХЭ, но активность их в разных тканях различна. Исследованиями ряда авторов показано, что помимо ХЭ в организме есть еще несколько сотен сериновых гидролаз и около 50-ти из них являются мишенями для ФОС [1, 2, 5, 11], при этом снижение активности ХЭ эритроцитов служит основным маркером острого отравления ФОС. Однако в ряде случаев наличие токсических признаков не сопровождается ингибированием ХЭ и поэтому до настоящего времени проводится поиск дополнительных биомаркеров интоксикации.

Так как ФОС обладают различными токсикокинетическими характеристиками, они имеют различный спектр молекулярных и клеточных мишеней, чем обусловлены различия биохимического "профиля" после острого отравления, а среди факторов, от которых зависит избирательное действие ФОС, как известно, главное место принадлежит их метаболическим превращениям в организме [1, 2, 5, 38, 85, 86, 87]. Тем не менее, отмечаются общие тенденции изменения комплекса биохимических процессов. Наряду с прооксидантным действием ФОС вызывают изменения белкового обмена посредством фосфорилирования и окисления белков, нарушают функционирование не только ХЭ, но и ряда других ферментных систем, в частности, протеинкиназы. АТФ-азы, трипсина, сукцинатдегидрогеназы, фосфолипазы С и других ферментов [2, 5, 11, 39, 40], что обуславливает их цито- и мембранотоксическое действие и лежит в основе формирования нейротоксических эффектов, метаболического ацидоза и полиорганной патологии. Исходя из политропного действия ФОС, вызывающего нарушения ряда ферме-

нтных систем, в последние годы в качестве дополнительных биохимических маркеров интоксикации ФОС предлагается использовать активность аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы и параоксаназы-I [53, 74, 75]. В эксперименте отмечено [53], что если уровень аминотрансфераз, гамма-глутамилтрансферазы и параоксаназы-I, являются биохимическими маркерами интоксикации в течение первой недели после острого отравления ФОС и свидетельствуют прежде всего о повреждении эндотелия сосудов и гепатоцитов, а также печеночном цитолизе, то повышение уровня креатинина и мочевины предлагается использовать как неспецифические маркеры на поздних сроках интоксикации, свидетельствующие видимо, уже о развитии почечной недостаточности.

Специфическим проявлением острого отравления ФОС в первые сутки является холинергический криз, обусловленный ингибированием АХЭ и избыточным накоплением ацетилхолина в нервных окончаниях. Клинические проявления холинергического криза при остром отравлении ФОС могут развиваться сразу или спустя несколько часов после воздействия [85, 86, 87]. Для более липофильных ФОС, которые требуют метаболической активации, симптомы интоксикации развиваются медленнее и клиника острого отравления, включающая мускариноподобные и никотиноподобные нарушения, а также изменения со стороны ЦНС и дыхания, может развиваться в течение нескольких суток [2, 4, 8, 14].

Первые признаки холинергических симптомов в большинстве случаев появляются тогда, когда активность АХЭ в крови снижается до 50%, в то же время падение её активности ниже 40% может сопровождаться тяжелыми симптомами, например при отравлении ДФФ [2]. В то же время способность ФОС ингибировать ХЭ зависит в значительной степени от характера группировок, связанных с атомом фосфора, которые не отщепляются в ходе фосфорилирования фермента, от количества метиленовых групп, наличия связи фосфора с кислородом в структуре ФОС, его электронной структуры, а также от строения активного центра ХЭ у пациента [1, 2, 8]. Симптомы холинергического криза при отравлении ФОС можно разделить на три основные группы: мускариновые эффекты, никотиновые эффекты и эффекты поражения ЦНС, однако их выраженность зависит от дозы и токсичности ФОС, а также от пути их поступления [4, 7, 10, 21]. Основные проявления мускариновых эффектов на органы и системы характеризуются насморком, бронхореей, бронхоспазмом, кашлем, дыхательной недостаточностью, повы-

шенным слюноотделением, тошнотой, рвотой, абдоминальной болью, диареей, недержанием кала, недержанием мочи, миозом, слезотечением, нарушением зрения, повышенным потоотделением, брадикардией, артериальной гипотензией. Никотиновые же признаки и симптомы включают мышечные фасцикуляции, судороги, слабость или парез диафрагмы, бледность, гипертензию и тахикардию [1, 2, 4, 42]. Поражение ЦНС (не только холинэргических, но и ГАМК-эргических, и адренэргических структур) способствует формированию судорожного синдрома, тремора, атаксии, эмоциональной лабильности, спутанности сознания, комы, а в последующем — и формированию нервно-психических и когнитивных нарушений [9, 10, 48, 49]. Антихолинэстеразное, неантихолинэстеразное, а также прямое цитотоксическое действие ФОС первоначально вызывает нарушение нервной и гуморальной регуляции сосудистой системы мозга, появление главным образом реактивных (обратимых) изменений нейронов, а при более выраженной интоксикации в связи с резким нарушением микроциркуляции, развитием гипоксии мозга, влиянием эндогенных токсических факторов, развиваются структурные изменения структурных элементов сосудистой стенки, нарастают дегенеративные изменения нейронов головного и спинного мозга [92], обуславливающие формирование токсической энцефалопатии с различными синдромами: бульбарного миастеноподобного синдрома, коматозного, психотического, судорожного, мозжечкового и экстрапирамидного синдромов, как нарушений 1-го типа, преимущественно вследствие избыточной стимуляции мускариновых рецепторов [10, 38, 60, 61, 79, 92]. При рентгено-компьютерной и магнитно-резонансной томографии у больных с энцефалопатией, индуцированной ФОС, обнаруживают отёк мозга смешанной природы (цитотоксический и вазогенный) [88, 89], нарушение плотности в различных отделах головного мозга [89, 90]. Выраженные формы токсической энцефалопатии при отравлениях ФОС со снижением уровня ХЭ более, чем на 80%, как правило, сопровождаются формированием дыхательной недостаточности [56, 84, 85, 86, 87]. С частотой дыхательной недостаточности коррелируют артериальная гипотензия, брадикардия, интенсивные фасцикуляции и кома [91].

Особое место в неврологической синдромологии при отравлениях ФОС занимают всё чаще описываемые в последние десятилетия специфические синдромы. Это миастеноподобный или промежуточный синдром и синдром отставленной или отсроченной полинейропатии, в генезе формирования которых до насто-

ящего времени остаётся много неясного [80, 81, 82, 86, 87, 88]. Промежуточный синдром как паралич II типа при остром отравлении ФОС впервые описали R.S. Wadia и соавт. [93], однако термин промежуточного синдрома предложен позже N.Senannayke и соавт. [9] вследствие того, что он возникает между периодом раннего холинэргического синдрома и поздним началом отсроченной полинейропатии. Частота проявления этого синдрома по данным разных авторов составляет 20-68% [9, 10, 92, 93, 94]. Этот синдром обычно ассоциируется с такими ФОС, как диазинон, диметонат, малатион, хлорпирифос, метилпаратион, метамадафос, монокротофос, фентион, фенитропион, этилпаратион, карбофос. Авторы [9, 10, 93, 94] утверждают, что он развивается через 12-96 часов после воздействия ФОС, отражает пролонгированное действие АХ на никотиновые рецепторы и характеризуется мышечной слабостью век, сгибателей шеи, проксимальных отделов конечностей и сгибательных мышц. Регрессия промежуточного синдрома обычно наблюдается через 4-16 дней [9, 10, 94, 95]. При описании промежуточного синдрома при отравлении диметонатом и метилпаратионом отмечены слабость черепно-мозговых нервов, проксимальных мышц конечностей и развитие дыхательной недостаточности, а у погибших больных отмечено наличие некротизированных мышечных волокон [95, 96].

Сообщается о 3-х четко дифференцируемых фазах острого отравления ФОП [97]. После купирования холинэргического криза у некоторых больных развивалось состояние мышечного паралича, которое расценивалось как промежуточный синдром: у 10-ти пациентов автор описывает паралич периферической мускулатуры: сгибателей шеи, двигательных волокон черепномозговых нервов и дыхательной мускулатуры. У 9 из них отсутствовали ахилловы рефлексы, что расценивалось как проявление нейропатии. Автор предполагает постсинаптическое происхождение нейропатии, поскольку имеются и электромиографические признаки нейромышечных расстройств [97]. Электромиографические исследования у больных с промежуточным синдромом выявляют пресинаптические и постсинаптические дефекты, характеризующиеся низким (декретным) ответом вызванных потенциалов на низких (от 1 до 3 Гц) и особенно на промежуточных (от 10 до 20 Гц) частотах [9, 94, 105]. Регрессирует промежуточный синдром обычно в течение 5-18-ти дней.

Синдром отставленной или отсроченной полинейропатии или паралич III типа описан при отравлениях триортокрезилфосфатом, а

также рядом высокотоксичных ФОС (липафос, мерфос, лептофос, хлорпирифос, дихлофос, ДЕФ, цианофос трихлоронат, афос и др.), использование которых в сельском хозяйстве запрещено [1, 2, 43, 46, 92, 94, 96, 97]. Описано развитие отсроченной полинейропатии у рабочих с отравлением хлорпирифосом [98], дихлофосом [99], хлорофосом [9, 94, 98]. Отсроченная периферическая нейропатия, как правило, развивается через 7–22 дня после острого отравления, чаще на фоне медленного восстановления АХЭ или на фоне уже полной нормализации ее активности. Она начинается с болей и парестезий в кистях и стопах, с нарастанием расстройств чувствительности, слабости, вплоть до развития двигательной дистальной аксональной полинейропатии со снижением или исчезновением сухожильных рефлексов с дистальных отделов конечностей, с гипотрофией или атрофией дистальных групп мышц [97, 98, 99, 100]. При этом патологии со стороны черепно-мозговых нервов, респираторной, кардиоваскулярной и абдоминальной системы обычно не обнаруживается, основные биохимические показатели не изменены. Электронейромиографические исследования периферических нервов выявляют снижение как скорости проведения импульса, так и его амплитуды, характерные для двигательной аксональной нейропатии [9, 98, 100]. Ряд авторов отмечает, что нарушение проводимости по нервам, удлинение времени латенции и снижение амплитуды импульса по двигательным волокнам периферических нервов обычно предшествуют клинической манифестации отсроченной полинейропатии [2, 4, 98, 100] и могут быть использованы как прогностические тесты. Развитие отсроченной нейропатии связывают с дегенеративными изменениями задних столбов кортико-спинального тракта [101], а также пирамидного тракта [9]. Прогноз при отсроченной дистальной полинейропатии обычно благоприятный, проявления её регрессируют в течение 6–22 месяцев, но в тяжелых случаях на многие годы остаются парезы кистей, стоп и атаксия [9, 97, 98, 99]. При отравлении высокими дозами ФОС описано развитие отсроченной аксональной полинейропатии с восходящей полирадикулопатией типа синдрома Гийен-Барре [102], а также появление интенсивного тремора и ригидности с развитием синдрома Паркинсона [103] или спастического парапареза [101].

Патогенез отсроченной полинейропатии связывают с фосфорилированием и старением нейротоксической эстеразы (НТЭ) в аксонах периферических нервов [9, 98, 99]. НТЭ обнаруживается в головном мозгу, в проводящих путях спинного мозга и периферических нер-

вах, а также в селезёнке, мышцах и лимфоцитах. Функция НТЭ не до конца изучена [9, 98, 99, 101], но ее фосфорилирование сопровождается развитием валлеровской аксональной дегенерации. Приведены данные о структуре НТЭ и ее функциональной роли в развитии отставленной нейропатии [106]. Авторы отмечают умеренную структурную гомологию НТЭ и Са-независимой фосфолипазы A_2 , что обеспечивает возможность участия в процессах деацилирования фосфолипидов в положении Sn-2. Показано, что ФОС вызывают отставленную нейропатию, ингибируя НТЭ, что сопровождается нарушением гомеостаза мембранных фосфолипидов, приводящих к повреждению аксонального транспорта. При отравлении ФОС старение НТЭ происходит за счёт расщепления боковой цепи фермента и происходит этот процесс в аксонах, а не в теле нейрона. Эти молекулярные изменения сопровождаются характерными изменениями в периферических нервах, в том числе в дегенерации преимущественно длинных аксонов с потерей миелина с явлениями пролиферации шванновских клеток и макрофагальной инфльтрацией нервов [43]. Отсроченная нейропатия развивается только при отравлении теми ФОС, которые способны ингибировать НТЭ в аксонах [94]. В то же время некоторые авторы, обсуждая роль ряда ингибиторов эстераз, индуцирующих аксонопатию, считают, что этот эффект не связан с НТЭ как "мишенью" нейропатии [107]. Авторы отмечают, что отсроченная нейропатия при отравлении ФОС практически всегда развивается при выраженных формах интоксикации и является не отдельным феноменом, а скорее неотъемлемой частью процесса, в результате которого развивается полиорганная дисфункция и недостаточность. Для развития отсроченной нейропатии характерно наличие общих микроциркуляторных, клеточных и метаболических патофизиологических механизмов.

Считается, что причиной клеточной и органной дисфункции является нарушение функций митохондрий, которое происходит в виде снижения биосинтеза АТФ, выработки и потребления энергии (цитопатическая гипоксия) [126]. Возбудимые ткани периферических нервов и мышц, которые тратят большое количество энергии на поддержание своего функционального состояния, являются основными мишенями и скорее всего повреждаются при сочетании ишемической и цитопатической гипоксии, а также дисфункции кальциевых и натриевых каналов клеток, что способствует деполяризации клеточных мембран периферических нервов и развитию нейропатии. Чепур С.В. [127] также отмечает, что многочислен-

ные работы о роли НТЭ не обеспечили за последнее десятилетие сколь угодно реального решения проблемы отдаленных органо-фосфатных нейропатий. Кроме того, изучение этого фермента и его физиологического значения не позволило за последнее десятилетие создать эффективные средства для профилактики отдаленных нейропатий. Автор отмечает, что при отдаленных нейротоксических процессах как в глиальных клетках ЦНС, так и в шванновских клетках периферических нервов развивается митохондриальная патология со снижением активности ферментов цикла Кребса и активация каскадных метаболических реакций свободнорадикального окисления, сопряженных с кальцийзависимыми процессами. Показано, что ФОС необратимо фосфорилируют структуру открытых кальциевых каналов, что препятствует их инактивации, формирует условия для постоянного притока кальция в клетку. В свою очередь, кальцийзависимая активация синтазы оксида азота способствует образованию пероксинитрита, обладающего высокой пенетрирующей способностью, дисмутирование которого происходит с образованием других активных форм кислорода и прогрессированием окислительного стресса. В связи с этим, выявленные механизмы обуславливают целесообразность применения кальций-блокаторов и антиоксидантов в комплексном лечении отравлений ФОС.

Другие авторы утверждают, что отставленные нейротоксические эффекты связаны с повышенным фосфорилированием микротрубочек клеток мозга [109]. Авторы отмечают, что снижение НТЭ в мозгу происходит уже на 2-7 день, а к 15-21-му дню после воздействия ФОС активность Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы изолированных микротрубочек мозга повышается почти в 3 раза, что и играет роль в формировании отставленных нейротоксических эффектов. В.Я.Шульгой экспериментально показано [110], что клиническая картина отставленной нейро-эндокринной токсичности ФОС протекает в две стадии. Первая стадия характеризуется отсутствием видимых клинических отклонений от нормы на протяжении, как правило, 6-60 дней, в течение которых развиваются специфические пусковые механизмы холинергической природы, преимущественно на уровне гипоталамических ядер диэнцефальной области головного мозга. Вторая стадия является неспецифической и проявляется в виде различной степени выраженности вегетативно-эндокринно-трофических расстройств, которые обычно носят необратимый характер, трудно поддаются терапии. Для прогнозирования отсроченной полинейропатии создана база данных ФОС,

опасных в отношении отставленных нейропатий, куда введены сведения по 157-ми соединениям, в том числе и об их способности ингибировать НТЭ [104]. При создании тест — системы в качестве доступного источника НТЭ использованы клетки периферической крови кур и человека, что даёт возможность диагностировать опасность развития отдаленных нейропатий в каждом случае, а также проводить скрининг новых и известных ФОС на вероятность их отставленного нейротоксического действия.

Отмечено, что одними из ранних признаков отсроченной нейропатии является резкое (на 35-40%) замедление скорости распространения возбуждения по периферическим нервам кур и морских свинок, а также снижение амплитуды потенциала действия нерва, которые отмечаются прежде развития видимых клинических проявлений — атаксии, парезов и параличей [2]. При этом наблюдаемые изменения указывали на потерю возбудимости в первую очередь толстыми быстропроводящими нервными волокнами А-а. Процесс демиелинизации в периферических нервах и спинном мозге был подтвержден морфологически [1, 2, 108].

Эффект отсроченной нейропатии был обнаружен для ФОС различной структуры — фосфатов, фосфонатов, амидофосфатов, в то же время ФОС с гидрофильными и гетероциклическими заместителями наименее опасны в плане развития нейропатии [2]. Выявленные отдельные звенья патогенеза отсроченной нейропатии расширяют представления о формировании данного синдрома, однако механизм формирования отсроченной нейропатии при воздействии отдельных ФОС окончательно не выяснен.

Наряду с нейротоксическими эффектами ФОС при воздействии больших доз вызывают синдром мультиорганной дисфункции с нарушением функции печени, сердца, почек и других органов [5, 9, 42, 111]. На фоне синдрома мультиорганной дисфункции отмечено повышение активности трансаминаз, уровней билирубина и креатинина [111], при этом авторы считают, что повышение в крови концентрации общего билирубина является фактором риска указанного синдрома. В развитии синдрома мультиорганной дисфункции с поражением печени, почек, сердца и поджелудочной железы, наряду с холинергическим, цито- и мембранотоксическим действием ФОС большая роль отводится окислительному стрессу с повышением продукции активных форм кислорода. [68, 69, 70, 71, 112]. Наиболее частым проявлением мультиорганной дисфункции при отравлении ФОС является развитие токсической гепатопатии и кардиомиопатии [2,

112, 113]. Отравление ФОС сопровождается уменьшением гранул гликогена в гепатоцитах, вакуолярной дегенерацией и некрозом клеток, а также гипергликемией и метаболическим ацидозом [113]. Выявлено связывание ФОС с мускариновыми рецепторами сердца, что, по мнению авторов, обуславливает их кардиотоксический эффект. [117].

Установлено, что на догоспитальном этапе при острых отравлениях ФОС тяжелой степени, как правило, нарушения гемодинамики характеризовались резким падением артериального давления в сочетании с выраженным уменьшением частоты сердечных сокращений, замедлением желудочковой проводимости [115]. При поступлении были снижены ударный объём сердца, минутный объём крови и увеличено периферическое сопротивление сосудов. В токсигенной фазе отравления ФОС у всех больных статистически достоверно снижалась величина работы левого желудочка, что приводило у части больных на 3-4-е сутки к развитию острой левожелудочковой недостаточности и летальному исходу. Самыми распространёнными видами гетеротропной аритмии при острой интоксикации ФОС являлись суправентрикулярная экстрасистолия (в 70% случаев) и желудочковая экстрасистолия (в 90%). Нарушения проводимости и автоматизма у больных с летальным исходом наблюдались в первые часы после отравления ФОС. Эти изменения проявлялись в виде желудочковых экстрасистол высоких градаций, желудочковой тахикардии, суправентрикулярной экстрасистолии и фибрилляции желудочков. Указанные изменения возбудимости свидетельствовали об электрической нестабильности миокарда, возникавшей вследствие его метаболического и органического поражения в результате интоксикации. [115]. Кардиотоксические эффекты ФОС связывают не только с их антихолинэстеразным действием, но и с развитием метаболического ацидоза, окислительного стресса, гипоксией, а также с нарушением функции других нейромедиаторных систем [58, 59, 115, 122].

Среди последствий острых отравлений ФОС описано развитие нейропсихологических и нейрокогнитивных расстройств с развитием астено-невротического синдрома и неврозов [116, 117]. Психические расстройства нередко проявлялись манией и повышенной возбудимостью. Расстройства психической сферы определялись в 93% случаев, при этом в 81% случаев наблюдались изменения электроэнцефалограммы [116]. Изучение влияния ФОС на центральную нервную систему при двухлетнем динамическом наблюдении показало [117], что визуомоторные способности и

кратковременная вербальная память, нарушенные в раннем периоде после отравления, со временем восстанавливаются.

Как осложнение острого отравления ФОС описано развитие острого панкреатита [118], ишемического колита, несахарного диабета, гломерулонефрита и пневмонии [119, 120, 121]. Так, частота развития пневмоний у больных с острым отравлением ФОС составляет 42-59,3% и нередко приводит к летальному исходу [121]. В генезе пневмоний выявлены патоспецифические факторы: нарушения бронхиальной проходимости и легочного кровотока, гиперсекреция слизи, снижение сократительной функции миокарда, наличие токсической иммунодепрессии и агрессии нейтрофильных гранулоцитов, а также эндотоксикоз [121]. В механизмах токсического действия и формирования полиорганной патологии при отравлениях ФОС большая роль отводится их иммунотоксичности [2, 123, 124, 125]. Показано, что в основе отдалённой нейротоксичности и мультиорганной патологии лежит формирование иммуносупрессии и аутоиммунных процессов с нарушением иммунорегуляторной функции. Отмечено также, что одним из путей детоксикации при отравлениях ФОС является формирование иммунных комплексов и выведение их посредством фагоцитоза [125].

Обобщая данные литературы, можно заключить, что механизмы формирования основных клинических синдромов при отравлении ФОС включают в себя три основные реакции: холинергическая с антихолинэстеразным эффектом, мембранотоксическая (в первую очередь фосфорилирующая) и прооксидантная. Холинергические эффекты ФОС состоят из антихолинэстеразного и холинорецепторного действия, а также включают нехолинергические механизмы действия (глутаматный, адренергический и др.). Вышеуказанные механизмы обеспечивают нарушение микроциркуляции, гипоксию, цитотоксический эффект, обуславливающе дезорганизацию клеточного метаболизма, гибель нейронов, гепато-, кардиоцитов и других клеток, а также иммунопатологические нарушения.

Целью данной работы наряду с анализом литературы по синдромологии острых отравлений ФОС было изучение частоты различных клинических синдромов у сельскохозяйственных рабочих, перенесших острое отравление ФОП.

Материалы и методы. Нами была изучена частота и структура клинических синдромов при острых отравлениях ФОП у сельскохозяйственных рабочих различных профессий, развившихся вследствие грубых нарушений гигиенических регламентов, в расследовании этио-

логии которых принимали участие сотрудники института.

Полученные результаты и их обсуждение. Всего проспективно обследовано 60 сельскохозяйственных рабочих с острым отравлением ФОП (карбофосом, дихлофосом, фозалоном и диметоатом). Профессиональный состав пострадавших, структура и частота основных клинических синдромов острого отравления ФОП представлены в таблице. Из 60-ти больных 14 (23,3%) были мужчины, 46 (76,7%) — женщины. Возрастной диапазон составлял от 26 до 62-х лет (в среднем — $39,2 \pm 10,6$ лет). Острое отравление ФОП перенесли 8 садоводов, работавших на участке, граничащем с садом, который в это время обрабатывался механизаторами карбофосом при помощи тракторного опрыскивателя. Из таблицы видно, что основными синдромами данного отравления были холинергический криз и астено-вегетативный синдром (АВС).

кожу, но и в глаза и в рот, развилось острое отравление ФОС с выраженным холинергическим кризом со стойким угнетением АХЭ на 70%, с промежуточным (миастеноподобным) синдромом, развившимся через 10 часов и проявившимся в течение 5-ти дней с последующим развитием токсической энцефалопатии, токсической гепатопатии с цитолитическим синдромом, с угнетением синтетической функции печени и токсической кардиомиопатии с тахикардией, с развитием желудочковой экстрасистолии, а также с психоневрологическими нарушениями в виде когнитивной дисфункции и астеноипохондрического синдрома. Развившиеся у больной синдромы привели к стойкой потере трудоспособности и инвалидизации.

Острое отравление карбофосом лёгкой степени развилось у 3-х скотоводов после обработки овец и характеризовалось слабо выраженным холинергическим кризом с угнетени-

Таблица

Основные клинические синдромы у сельскохозяйственных рабочих с острым отравлением фосфорорганическими пестицидами

Фосфорорганические пестициды	Число больных	Профессия	Частота основных клинических синдромов								
			Холинергический криз	Промежуточный синдром	Токсическая энцефалопатия	АВС	Отсроченная нейропатия	Гепатопатия	Кардиомиопатия	Нефропатия	Психические нарушения
Карбофос	8	Садоводы	8	-	-	8	-	-	-	-	-
Карбофос	2	Дезинфекторы	2	1	1	1	-	1	1	-	1
Карбофос	3	Скотоводы	3	-	-	3	-	-	-	-	-
Дихлофос	6	Рабочие коровника	6	4	4	2	2	3	3	-	3
Дихлофос	2	Рабочие склада ядохимикатов	2	2	1	1	1	1	1	-	1
Фозалон	3	Механизаторы	3	-	-	3	-	-	-	-	-
Диметоат	36	Виноградари	36	3	3	33	-	3	6	3	-
Всего	60		60/100%	10/16,7%	9/15%	51/85%	3/5%	8/13,3%	11/18,3%	3/5%	5/8,3%

Острое отравление карбофосом перенесли 2 дезинфектора в результате того, что сорвался шланг насоса, который облил рабочих. Если у одной из женщин развилось острое отравление лёгкой степени в виде слабо выраженного холинергического криза и АВС, то у другой, у которой раствор карбофоса попал не только на

ем АХЭ на 30-40% и АВС, которые регрессировали в течение недели. Острое отравление дихлофосом развилось у 6-ти рабочих, использовавших его в смеси с известковым раствором при побелке коровника в качестве инсектицида. Двое из них работали в течение нескольких часов и перенесли острое отравление ФОС

лёгкой степени со слабо выраженным холинэргическим кризом и АВС, которые регрессировали через 2 недели. У остальных 4-х рабочих, работавших в течение 2-х дней, развилось более выраженное острое отравление ФОС: у 2-х — средней степени тяжести, у 2-х — тяжелое. Отравление характеризовалось выраженным холинэргическим кризом с выраженным судорожным синдромом, с промежуточным синдромом, развившимся через 6-12 часов и державшимся в течение недели, с последующим развитием токсической энцефалопатии с психоневрологическими нарушениями, с токсической гепатопатией с выраженным цитолитическим синдромом, с токсической кардиомиопатией с брадикардией в первые сутки, сменившейся впоследствии на тахикардию с грубым нарушением сердечного ритма. У 2-х из 6-ти пострадавших развилась отсроченная нейропатия (у одного — через 18 дней после отравления, у второго — через месяц). Отсроченная нейропатия начиналась с болей и парестезий в конечностях, особенно в ночное время, с последующим проявлением атаксии, дистальной вегетативно-моторной полинейропатии с парезом стоп и развитием параличей. У одного больного развился спастический паралич нижних конечностей, который регрессировал через 5 лет, у другого больного развился спастический тетрапарез, который регрессировал очень медленно, через 10 лет наблюдения сохранились выраженная атаксия и парез стоп. Четверо из пострадавших были инвалидизированы.

Острое отравление дихлофосом развилось у двух рабочих склада по хранению ядохимикатов после разлива большой ёмкости с препаратом (при этом раствор разлился на одного из рабочих, вызвал ожог кожи рук и нижних конечностей). Рабочие после первичной обработки были госпитализированы. У одного из рабочих развилось острое отравление ФОС лёгкой степени тяжести со слабо выраженным холинэргическим кризом, слабо выраженным промежуточным синдромом через 8 часов и АВС, которые регрессировали через неделю. У другого рабочего развилось тяжелое отравление ФОС с выраженным холинэргическим кризом, судорожным синдромом, стойким угнетением АХЭ на 80%, ожогом кожных покровов нижних конечностей II степени, развитием промежуточного миастеноподобного синдрома через 10 часов со слабостью разгибателей шеи, снижением тонуса и силы мышц в проксимальных отделах конечностей, который регрессировал через 6 дней, с последующим развитием токсической энцефалопатии с психоневрологическими нарушениями, токсической гепатопатии с цитолитическим и гепато-

депрессивным синдромом, токсической кардиомиопатии с тахикардией и нарушением ритма. Через 22 дня появилась атаксия, боли и парестезии в дистальных отделах конечностей, в последствии развилась энцефаломиелополинейропатия с парезом нижних конечностей, тазовыми нарушениями в виде императивных позывов к мочеиспусканию. Через 12 лет наблюдения регресса неврологических нарушений почти не наблюдалось, больной оставался инвалидом I-й группы. Особенностью отсроченной нейропатии у данного больного была длительная заинтересованность всех структур периферических нервов — двигательных, чувствительных и вегетативных с преобладанием моторно-атактических нарушений.

Синдромология острого отравления лёгкой степени фозалоном прослежена у 3-х механизаторов, у которых отравление возникло после обработки сада в жаркий день. Через 3-4 часа после обработки появилась симптоматика лёгкого холинэргического криза на фоне угнетения АХЭ на 30-40%. Клинические проявления АВС регрессировали через неделю.

У 36-ти виноградарей изучена синдромология острого отравления баковой смесью с инсектоакарицидом, содержащим препараты Бимер (действующее вещество диметоат), дитан-45 (действующее вещество манкоцеб) и уникаль (действующее вещество тебуконазол). Виноградари в жаркую погоду работали на участке, граничащем с виноградником, который в это время обрабатывался тракторными опрыскивателями указанной баковой смесью, содержащей ФОП — диметоат. В результате сноса пестицидов с соседнего участка у виноградарей через 3-4 часа появилась симптоматика холинэргического криза — слюнотечение, слезотечение, миоз, головная боль, судороги в мышцах конечностей, угнетение АХЭ на 30-40%. У трёх женщин развилось острое отравление средней степени тяжести с промежуточным синдромом через 8-12 часов, токсической энцефалопатией и токсической нефропатией. У остальных 33-х женщин — отравление лёгкой степени с АВС. При наблюдении в течение 2-х месяцев выраженность энцефалопатии уменьшилась, симптоматика токсической нефропатии исчезла. Значительно регрессировала симптоматика АВС у больных с лёгкой степенью отравления. Синдром отсроченной нейропатии не развился ни в одном случае. В 35 случаях острого отравления ФОС (у 2-х с тяжелой, 3-х — со средней степенью выраженности интоксикации и 30 случаях с легкой степенью) в комплексную терапию наряду с атропином и реактиваторами АХЭ включали кальцийблокатор нимотоп и антиоксидант — α -липовую кислоту, что способствовало бо-

лее раннему регрессу основных клинических синдромов по сравнению с результатами лечения 25 больных с отравлением ФОС (5- со средней степенью и 20 — с легкой степенью интоксикации). Инфузии нимотопа и α -липоевой кислоты в течение недели с последующим пероральным их применением способствовали уменьшению выраженности и укорочению длительности холинергического криза и промежуточного синдрома. Отсроченная нейропатия развилась в этой группе лишь у 1 больного и регрессировала в течение 3-4 недель, тогда как в контрольной группе отсроченная нейропатия развилась в 2-х случаях (в одном случае — тяжелая энцефаломиелополинейропатия) со стойкими отдаленными последствиями.

Обобщив результаты изучения синдромологии 60-ти случаев острых отравлений различными ФОП у сельскохозяйственных рабочих, выявлено, что во всех случаях наблюдается холинергический криз различной степени выраженности, лишь в 16,7% случаев имел место промежуточный синдром (только при средней и тяжелой степени выраженности интоксикации). Отравление легкой степени в

большинстве случаев (85%) характеризовалось развитием АВС. Отсроченная нейропатия наблюдалась лишь в 5% случаев (только при средней и тяжелой степени отравления). Из таблицы видно, что токсическая гепатопатия, кардиомиопатия и нефропатия развивались в 13,3%, 18,3% и 5% случаев соответственно, преимущественно при выраженных формах интоксикации. У этих больных в 8,3% случаев также наблюдались психоневрологические нарушения.

Таким образом, анализ литературных данных и собственных исследований свидетельствует о том, что индуцированные ФОС нарушения обуславливают формирование таких основных клинических синдромов отравления, как холинергический криз, промежуточный синдром, синдром отсроченной нейропатии, а также синдром токсической гепатопатии, кардиомиопатии, нефропатии и психических нарушений. Если клинические синдромы при легкой степени отравления ФОП быстро регрессируют, то последствия отравления средней и тяжелой степени носят стойкий характер и являются причиной длительной инвалидизации больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каган Ю.С. Токсикология фосфорорганических пестицидов / Ю.С. Каган // — М.: "Медицина", 1977. — 295 с.
2. Каган Ю.С. Блокаторы холинэстеразы. / Каган Ю.С., Н.В. Кокшарева, П.Г. Жминько. — В кн.: Общая токсикология. [под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова]. — М.: "Медицина", 2002. — С. 176 — 227
3. Casey P. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales: 1945–1999. *Hut Exper Toxicol.* / P. Casey, J.A. Vale // *Hum. Exper. Toxicol.* 1999; 13, P. 95–101
4. Ellenhorn M.J. *Diagnosis and Treatment of Human Poisoning* / M.J. Ellenhorn // Williams & Wilkins, Baltimore, 2003. — P. 681–737
5. Koelle G.B. *Pharmacology and Toxicology of organophosphates and carbonates. In: Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbonates.* / G.B. Koelle, B. Ballantyn, T. Marrs // Butterworth Heinmann. Oxford. 1992., — P. 33 — 40.
6. Karalliedde L. Organophosphorous insecticide poisoning. / L. Karalliedde, // *Br. J. Anaesth.* — 1989, — 63. — P. 736 — 750
7. Vucinic S. Acute organophosphate insecticide poisoning: Antidotes and intensive care management / S. Vucinic, D. Jokovic, V. Todorovic // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2003. — V. 41, № 4. — P. 444 — 445.
8. Karalliedde L. Organophosphorous insecticide poisoning. / L. Karalliedde, N. Senanayake. // *J. Int. Fed. Clin. Chem.* — 1999. — № 11. — P. 1–9/
9. N. Senanayake N. Neurotoxic effects organophosphorous insecticides. / N. Senanayake, L. Karalliedde // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — V. 316 — P. 761–763.
10. Leon—s—Fidas E. Neurological effects of organophosphorous pesticides / E. Leon—s—Fidas E. // *BMJ.* — 1996, — V. 313. — P. 690–698
11. Kwong T.C. Organophosphate pesticides: biochemisfry and clinical toxicology / T.C. Kwong // *Ther. Drug Monit.* — 2002. — V. 24. — P. 144–149.
12. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. / Е.А. Лужников // М.: Медицина, 1994. — 256с.
13. Tompson J.P. Suspected paediatric poisoning in the UK. / J.P. Thompson // *Home accident surveillance system, 1982–1994. Hum Exper. Toxicol.* — 1994. № 13. — P. 529–533.
14. Ливанов Г.А. Острые отравления ФОС (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Г.А. Ливанов, М.Л. Калмансон, В.Б. Прозоровский // С — Пб: Изд. С—ПбМАПО, 1996. — 19с.
15. Wadia R.S. Treatment of Organophosphate Poisoning / R.S. Wadia // *Indian J. Crit. Med.* — 2003. — № 7. — P. 85–88.
16. Кундиев Ю.И. Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства / Ю.И. Кундиев, Е.П. Краснюк, В.Г. Бойко // К.: Здоров'я, 1989. — 271с.
17. Балан Г.М. Острые отравления пестицидами. / Г.М. Балан, С.И. Иванова, В.А. Бабич // *Матер. науч. практ. конф. "Актуальні проблеми екологіє і токсикологіє"*, Київ, 28–29 травня, 1998. — С. 32–38
18. Харченко О.А. Острые отравления пестицидами у работников сельского хозяйства Украины / О.А. Харченко, Г.М. Балан, В.А. Бабич, Т.В. Мымренко // *Матер. междунар. конф. "Гигиєна, організація здравоохрєнення і профпатологія"* — Новокузнецк, 23–24 мая 2012, Новокузнецк, 2012. — С. 182–184.
19. Острое групповое отравление виноградарей баковой смесью пестицидов / Балан Г.М., Харченко О.А., Лепешкин И.В. [и др.] *Матер. XV з'їзду гігієністів України 20–21 вересня 2012р.*, — Львів, 2012. С. 408–409.
20. Corriols M. Incidence of acute pesticide poisoning in Nicaragua: A public health concern / M. Corriols, L. Marin, J. Berroteran // *OccuP and Environ. Med.* — 2009. — 66 № 3. — P. 205–210.
21. Bento G. Intoxicacoes por agrototoxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura / G. Bento, R.S. Muller // *Rev. saude p'blica* — 2009. — 43. № 2. — P. 335–344.

22. Hazarika R. Health hazard due to exposure of pesticide // R. Hazarika, S. Das // *J. Epidemiol. and Community Health*. — 2011. — 65, 1. — P. 436–437.
23. Kegley S. Pesticide drift continues unabated / S. Kegley, M. Ruves, A. Katten // *Glob. Pestic. Campaigner*. — 2001. — 11. № 2. — P. 12–15.
24. Wadia R.S. Treatment of Organophosphate Poisoning / R.S. Wadia // *Indian J. Crit. Care Med.* — 2003. — 7, — P. 85–87.
25. Wong A. Organophosphate poisoning in Brazil / A. Wong, J.G. Duarte // *Hum. and Exp. Toxicol.* — 1996. — 15, № 1. — P. 72–74.
26. De Schampheleire M. The risks of pesticide spray drift for human and environment and the possibilities to reduce pesticide / M. De Schampheleire, P. Spanoghe // *Parasitica* — 2006. — 62. № 1–2. — P. 9–19.
27. Caganova B. Acute pesticides poisoning in the years 1994–2002 reported to the toxicological information centre in Bratislava / B. Caganova, S. Plaskova, I. Batora // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2004. — 42. № 4. — P. 531–532.
28. Recena M. Acute poisoning with pesticides in the state of Mato Grosso do Sul, Brasil. / M. Recena, D.X. Pires // *Sci. Total Environ.* — 2006. — 357. №1–3. — P. 88–95.
29. Mohebli G.H. Inhibition of Acetyl Cholinesterase Activity Farmers Exposed to Organophosphate pesticides in Bushehr, Iran / G.H. Mohebli, A. Jahangir // *American — Eurasian J. of Toxicol. Scienses.* — 2011. — 3 (3). — P. 127–130.
30. Jalali N. Incidence of pesticides poisoning in Tehran Iran / N. Jalali, A. Pajoomand // *Toxicol. Lett.* — 2002. — 1. — P. 105–106.
31. Persson H. Pesticide poisoning in Sweden — actual situation and changes over a 10 year period / H. Persson, M. Palmberg, B. Irestedt // *Pzz. Lek.* — 1997. — 54. № 10. — P. 657–661.
32. Schmid T. Acute organophosphorus and carbonate insecticide poisoning in Switzerland / T. Schmid, M.F. Wilks // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 2003. — 41. № 4. — P. 525–527.
33. Brahams D.V. Organophosphates judged to cause injury in UK / D.V. Brahams // *Lancet*. — 1997. — 350, № 9080. — P. 1457–1459.
34. Perlik–Gattner I. Acute severe cholinesterase inhibitors poisonings in the material of occupational diseases and toxicology ward in Poznan / I. Perlik–Gattner, A. Kostzewa // *Pzz. Lek.* — 1997. — 54. № 10. — P. 756–758.
35. Acute pesticides poisoning in the Krakow Department of Clinical Toxicology in 1986–1995 / A. Kamenzak, A. Rfmenczak, K. Jasinska–Kolowa, D. Targosz, B. Szkolnicka // *Pzz. Lec.* — 1997. — 54, №10. P. 671–676.
36. O'Malley M. Evaluation clinique de l'exposition aux pesticides et intoxication / M. O'Malley // *Energ–sante*. — 1997. — 8, № 3, P. 420–422
37. Jeyaratnam J. Ежеквартальный обзор миров. сан. стат. / J. Jeyaratnam Женева, 1993. — Т. 43. — С. 107–111.
38. Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности / С.Н. Голиков, А.Т. Селиванова // *В кн.: Достижения современной фармакологии.* [под ред. Н.П. Бехтеревой, С.Н. Голикова.] Л.: Медицина, — 1976. — С. 195–199.
39. Прозоровский В.Б. Некоторые теоретические и клинические проблемы токсикологии фосфорорганических инсектицидов / В.Б. Прозоровский, Г.А. Ливанов // *Токсикол. Вестник*, — 1997. — Т3, — С. 2J. 11.
40. Прозоровский В.Б. Неантихолинэстеразные механизмы действия антихолинэстеразных веществ / В.Б. Прозоровский, Н.В. Саватлев // *М., Медицина*, 1976. — 160 с.
41. Morgan D.R. Recognition and management of pesticide poisoning. / D.R. Morgan // *Washington, DC: US Environmental Protection Agency EPA — 540/9–88–001*, — 1998.
42. Karalliedde L. Acute organophosphorus insecticide poisoning. / L. Karalliedde, N. Senanayake. // *Hum. Toxicol.* — 1988. — № 7, — P. 363J. 369.
43. Lotti M. Organophosphate polyneuropathy: pathogenesis and prevention / M. Lotti, C.E. Becker, M.Y. Aminoff // *Neurology*. — 1984. — № 34. — P. 658–660.
44. Hayes M.J. Pesticides studied in man. / M.J. Hayes //— *Baltimore; London: Williams and Wilkins*, 1982. — 672 p.
45. Zilker T. Organophosphate poisoning in Germany / T. Zilker // *Hum. and Exp. Toxicol.* — 1996. — 15, № 1. — P. 73–75.
46. Сосюкин А.Е. К патогенезу отдаленных нейропатий, индуцированных хлорофосом / А.Е. Сосюкин, В.Б. Васильюк, М.А. Юдин // *Вестн. Рос. воен. — мед. акад.* — 2005. — №1. С. 259–260.
47. Wu Q. Involvement of the GABergic system in dimethoate–induced intoxication / Q. Wu, T. Wan, X. Chang // *J. Health Sci.* — 2007. — 53. № 5. — P. 527–533.
48. Duysen E. Evidence for nonacetylcholinesterase targets of organophosphorus nerve agent: supersensitivity of acetylcholinesterase knockout mouse to VX lethality / E. Duysen B.Li. // *J. Pharmacol. and Exp. Ther.* — 2001. — 299, № 2. — P. 528–535
49. O'Neil J.J. Non–cholinesterase effects of anticholinesterases / J.J. O'Neil // *Prog. Mol. And Subcell. Biol.*, — 1983, — V. 8, — P. 122–143.
50. Коржев А.А. О механизмах повреждающего действия гипоксии на дыхательную цепь и способы ее фармакологической коррекции / А.А. Коржев, И.А. Комиссарова // *Эксп. и клинич. фармакол.* — 1994. — т. 57, № 1. — С. 45–47.
51. Tjerk J.H. Block of neuronal nicotine acetylcholine receptors by organophosphate insecticides / J.H. Tjerk, J.G. Chantal // *Toxicol. Sci.* — 2004. — 82, № 2. — P. 545–554
52. Петров А.Н. Патогенетические механизмы формирования гипоксии при острых тяжелых отравлениях нейротропными ядами / А.Н. Петров, В.И. Саноцкий // 1–й съезд токсикологов России. Москва, 17–20 нояб. 1998: Тез. докл. — М. 1999. — С. 199–200.
53. Биохимические маркеры интоксикации фосфорорганическими отравляющими веществами / В.И. Шмурак, И.Д. Курдюков, А.Д. Надеев [и др] // *Токсикол. Вестник*, — 2012. — № 4, — С. 30–34.
54. Li H. Cytotoxicity of the organophosphorus insecticide methylparathion FG–9307, the gillcell line of flounder / H. Li, S. Zhang // *Cell. Biol. and Toxicol.* — 2002. — 18, № 4. — P. 235–241.
55. Guizzetti M. Effect of organophosphorus insecticides and their metabolites on astroglial cell proliferation / M. Guizzetti, S. Pathak, G. Giordano // *Toxicology*. — 2005. — 215, № 3. — P. 182–190.
56. Senanayake N.E. Electrophysiological correlates of respiratory failure in acute organophosphate poisoning: Evidence for differential roles of muscarinic and nicotinic stimulation / N. E. Senanayake, P. Jayawardane // *Clin. Toxicol. (Phila)*. — 2012/ — 50 (4). — P. 250–253.
57. Gaspari R.J. Respiratory failure induced by acute organophosphate poisoning in rats: effects of vagotomy / R.J. Gaspari, D. Paydarfar // *Neurotoxicology*. — 2009. — 30. (2) — P. 298–304.
58. Abraham S.O. QTc prolongation and cardiac lesions following acute organophosphate poisoning. / S.O. Abraham, R. Sahar, T. Kadar // *Proc West Pharmacol. Soc.* 2001. — V. 44 — P. 185–186.
59. Сенцов В.Г. Нарушения сократительной способности миокарда под воздействием хлорофоса в эксперименте / В.Г. Сенцов, О.В. Новикова, Г.И. Мошанов // 1–й съезд токсикологов России, Москва, 17–20 ноября, 1998: Тез. докл. — М., 1999. — С. 211–212.
60. Zimmer L.A. Soman — inducer of astrocytes and microglia in discrete brain regions / L.A. Zimmer, M. Ennis // *Behav. Neurosci.* — 1996. — 110, № 5. — P. 482–492.
61. Ruzhinskaya N. N. The effect of malathion on ultrastructure of synapses and M–choline receptors in the brain. / N.N. Ruzhinskaya, S.B. Jones // *Матер. научн. практ. Конф, Петрозаводск, 6–10 сент. 1999. Петрозаводск, 1999.* — С. 178–180.

62. Lessenger J. E. The patophysiology of acetylcholinesterase inhibiting pesticides / J. E. Lessenger, B.E. Resse // *Agromed.* — 2000, — 7, № 2. — P. 5–19.
63. Ban T. Fudan xuebao. Yixue ban. / T. Ban, Q. Wu // *Fudan Univ. J. Med. Sci.* — 2007. — 34, № 1. — P. 12–16.
64. Casida J. E. Organophosphate toxicology: Safety aspects of nonacetylcholinesterase secondary targets / J. E. Casida, G.B. Quistad // *Chem. Res. Toxicol.* — 2004. — 17, № 8. — P. 983.
65. Ranjbar A. The study of organophosphorus insecticides in oxidative stress and its relation to acetylcholine esterase / A. Ranjbar, P. Pasalar // *Toxicol. Lett.* — 2001. — 123, P. 69–71.
66. Altuntas I. The effects of organophosphorus insecticide methidathion on lipid peroxidation and anti-oxidant enzymes in rat erythrocytes: Role of vitamins E and C / I. Altuntas, N. Delibas, R. Sutcu // *Hum. and Exp. Toxicol.* — 2002. — 21, № 12. — P. 681–685.
67. Chen Y. Xiamen daxue xuebao. Ziran kexue ban. / Y. Chen, T. Feng, X. Guo // *J. Xiamen. Univ. Natur. Sci.* — 2004, — 43, № 6. — P. 828–832.
68. Попова Т.А. Влияние инсектицидов карате и хлорофоса на развитие окислительного стресса в митохондриях печени и мозга крыс. / Т.А. Попова // *Поволж. экол. вестн.* — 2000, — № 7. — с. 205–208.
69. Guttierrez A.M. The effect of lindane on the lipid peroxidation of microsomes and mitochondria isolated from liver and heart of *Columba livia* / A.M. Guttierrez, J. Redondo // *Pestic. Biochem. and Physiol.* — 2000. — 68, № 2. — P. 119–126.
70. Shah M. Diazinon — induced oxidative stress and renal dysfunction in rats / M. Shah, M. Iqbal // *Food and Chem. Toxicol.* — 2010. — 48, № 12. — P. 3345–3353
71. Зацепин Э.П. Влияние антиоксидантов на мембранотоксические эффекты антихолинэстеразных средств / Э.П. Зацепин, Н.Н. Чураев, Т.А. Успенская // *Бюлл. exper. биол. и мед.* — 1990. — Т. 110, №12. — С. 623–624.
72. Prall Y.G. Acetylcholinesterase: an enzymatic marker of human red blood cell aging / Y.G. Pral, K.K. Gambhir, F.R. Ampy. // *Life Sci.* — 1998. — V. — 63, № 3. — P. 177–184.
73. Worek F. Diagnostic aspects of organophosphate poisoning. / F. Worek, M. Koller // *Toxicology.* — 2005. — V. 214. — P. 182–189.
74. Sedlacek M. Butyrylcholinesterase, paraoxonase, and albumin esterase, but not carboxylesterase, are present in human plasma / M. Sedlacek, I. Manoharan // *Biochem. Pharmacol.* — 2005, — V. 70, № 11. — P. 1673–1684.
75. Vansen K.L. Paraoxonase 1 (PON1) modulates the toxicity of mixed organophosphorus compounds / K.L. Vansen, T.B. Cole, S.S. Park // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2009. — V. 236, № 2. — P. 142–153.
76. Бабаков В.Н. Новые маркеры интоксикации фосфорорганическими соединениями в пептидной фракции плазмы крови крыс. / В.Н. Бабаков, Е.П. Подольская, Н.В. Гончаров // *Токсикол. вестник*, — 2010. — № 2. — С. 30–35.
77. Zurabashvili Z. Morphological indices of toxic action of insecticides / Z. Zurabashvili, G. Esartia // *Bul. Georg. Acad. Sci.* — 2005. — 172, № 1. — P. 144–146.
78. Прозоровский В.Б. Дистантное действие в патогенезе отравлений фосфорорганическими соединениями / В.Б. Прозоровский, В.Г. Скопичев // *Обзр. по клин. фармак. и лекарств. терапии.* — 2004. — 3, № 3. — С. 56–67.
79. Акимов Г.А. Изменения нервной системы при острой интоксикации карбофосом / Г.А. Акимов, И.П. Колесниченко, Н.В. Владеева // *Сов. Медицина*, — 1987. — №9. — С. 21–25.
80. Khurana D. Organophosphorus intoxication. / D. Khurana, S. Prabhakar. // *Arch. Neurol.* — 2000. — 57. — P. 600–602.
81. Senanayare N. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticide — an intermediate syndrome. / N. Senanayare, L. Karalliedde. // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — 316. — P. 761–763.
82. Saadeh A. Clinical and sociodemographic features of acute carbonate and organophosphate poisoning. / A. Saadeh, M.K. Al-Ali // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* — 1996. — 34, № 1. — P. 45–51.
83. Szymanowicz A. Acute intoxication an mevinphos / A. Szymanowicz, M.J. Carton, J.M. Gaulier // *Spectra boil.* — 2008. — 27, № 166. — P. 22–25
84. Driesschaert A. Eln bijna fatale organofosfaatintoxicatie / A. Driesschaert, P. Martens // *Tijdschr. Genesk.* — 1997. — 53, № 19. — P. 1313–1317.
85. Reiner E. Toxicity and detoxication of organophosphates / E. Reiner, S. Radi, V. Simeon-Rudolf // *Arch. Hig. Rada Toksicol.* — 2007. — 58. — P. 329–338.
86. Baygar J. Organophosphates /nerve agent poisoning: mechanism of action, diagnosis, prophylaxis and treatment. / J. Baygar // *Adv Clin Chem* — 2004. — 38. — P. 151–216.
87. Gupta R.C *Toxicology of Organophosphate and Carbonate Pesticides* / R.C. Gupta. // Burlington: Elsevier Academic Press; 2006.
88. Liu H. Zhonghua fangshexue zazhi / H. Lin, C. Wang // *Chin. J. Radiol.* — 2005. — 39, № 6. — P. 599–603.
89. Jelic D. CT finding in diffuse encephalomalation after intoxication / D. Jelic, N. Rezik // *Toxicol. Lett.* — 2002. — 135. — P. 20–22.
90. Teke E. Organophosphate poisonings case with atypical clinical survey and magnetic resonance imaging finding / E. Take. // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* // 2004. — 75. — P. 936–939
91. Lin C.L. Most common intoxication in nephrology ward organophosphate poisoning / C.L. Lin, C.T. Yang, K.Y. Pan // *Renal Failure.* — 2004. — 26, № 4. — P. 349–354.
92. Акимов Г.А. Изменения нервной системы при острой интоксикации карбофосом / Г.А. Акимов, И.П. Колесниченко, Н.В. Владеева // *Сов. мед.* — 1987. — № 9. — С. 21–24.
93. Wadia R.S. Neurological manifestations of organophosphorus insecticide poisoning / R.S. Wadia, C. Sadagopan // *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, — 1974; 37, — P. 841–847.
94. Singh S. Neurological syndromes following organophosphate poisoning. / S. Singh, N. Sharma // *Neurol India*, — 48. — P. — 308. — 3/5.
95. De Bleecker J. L. The intermediate syndrome in organophosphate poisoning: Experimental and clinical observations. / J.L. De Bleecker // *Ann. Emergency Med.* — 1995. — 26, № 6. — P. 720–721.
96. Колесниченко И.П. Клинико-морфологические и гистохимические изменения нервно-мышечного аппарата при остром отравлении карбофосом. / И.П. Колесниченко, В.М. Бучко, Н.В. Владеева // *Ж. невропатол. и психиатрии*, 1988. — № 7, — С. 76–80.
97. Wijeratne T. Neurological effects of organophosphorus insecticide poisoning / T. Wijeratne // *J. Clin. Neurosci.* — 2005. — 12, № 3, — P. 337–339
98. Nand N. Organophosphate induced Delayed Neuropathy / N. Nand, H.K. Aggarwal // *JAPI.* — 2007, — 55, № 1. — P. 72–75.
99. Wadia R.S. Delayed neurotoxicity after an episode of poisoning with dichlorovos / R.S. Wadia, S.N. Shinde // *Neurology India.* — 1985. — 33. — P. 247–253.
100. Кокшарева Н.В. Развитие исследований по нейротоксикологии / Н.В. Кокшарева // *Современные проблемы токсикологии* — 1999. — № 4. — С. 13– 18.
101. Vasconcellos L.F.R. Organophosphate — induced delayed neuropathy / L.F.R. Vasconcellos, A.C. Leite // *Arg Neuropsychiatr.* — 2002. — 60(4) — P. 1003–1021.
102. Fisher J.R. Guillain — Barru syndrome following organophosphate poisoning / J.R. Fisher // *JAMA.* — 1977. — 238. — P. 1950–1951.
103. Bekarovski N. Parkinsonism after organophosphate poisoning / N. Bekarovski, S. Radulovic // *J. Neurol. Sci.* — 2001. — 187. — P. 101–102.
104. Тест-система для ранней диагностики отравлений нейротоксичности / С.И. Дворецкая, Е.И. Малочкина, Н.В. Образцов [и др.] // *Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты: Сб. материалов Российской научн. конф. СП-6, 20–21 мая, 2004.* —

- СП-6. 2004. — С. 183–185.
105. Sedwick E.M. Pathophysiology of the intermediate syndrome of organophosphorus poisoning. / E.M. Sedwick, N. Senanayake // *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*. — 1997. — 62. — P. 201–202.
 106. Glynn P.A. Mechanism for organophosphate — induced delayed neuropathy. / P. Glynn. // *Toxicol. Lett.* — 2006. — 162. № 1. — P. 94–98.
 107. Moretto A. Peripheral nerve esterases and the promotion of organophosphate — induced neuropathy in hens. / A. Moretto, A. Nicolly, M. Lotti // *Chem. — Biol. Interact.* — 2005. — 157. — P. 285–291.
 108. Ashauer R. Toxicokinetic and toxicodynamic modeling explains carry — over toxicity from exposure to diazinon by slow organism recovery. / R. Ashauer, A. Hintermaister // *Environ. Sci. and Technol.* — 2010. — 44. № 10, — P. 3963–3971.
 109. Sanjeev C. Possible role of enhanced microtubule phosphorylation in dichlorvos induced delayed neurotoxicity / C. Sanjeev, Y. Kusum, G. Dip // *Brain Res.* — 2001. — 897. № 1–2. — P. 60–70.
 110. Шульга В.Я. Клиника и патогенез отравлений нейроэндокринной токсичности ФОС / В.Я. Шульга. // 1-й съезд токсикологов России, М., 17–20 нояб. 1998 : Тез. Докл. — М. — 1999. — С. 231–232.
 111. Jin K. Zhongguo yike daxue xuebao. / K. Jin., Q. Zhu // *J. China Med. Univ.* — 2007. — 36, № 4. — P. 460–462
 112. Lukaszewicz—Hussain A. Toksycznosc pestycydow fosforoorganicznych — wplyw na watrole / A. Lukaszewicz—Hussain // *Bromatol. Chem. toxykol.* — 2004. — 37. № 1. — P. 85–90.
 113. Lukaszewicz—Hussain A. Stezenie mleczanow i glucozy w surowicy krwi oraz glikogenu w watrobie w zatruciu ostrum chlorfenwinfosom / A. Lukaszewicz—Hussain, L. Chyczewski — 1998 — 31. № 3, — P. 251–258.
 114. Howard M.D. In vitro effects of chlorpyrifos, parathion, methylparathion and their oxons on cardiac muscarinic receptor binding in neonatal and adult rats / M.D. Howard, C.N. Pope // *Toxicology*. — 2002, — 170, № 1–2. — P. 32–36.
 115. Оксас А.Е. Гемодинамические и электрофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями / А.Е. Оксас, В.М. Рыбалко // 2 Съезд токсикологов России, М., 10–23 нояб. 2003 : Тезисы докладов. — С. 391–392.
 116. Roldan—Tapia L. Secuelas neuropsicologicas de las intoxicaciones agudas por pladuciddas inhibidores de las colinesterasas / L. Roldan—Tapia, F. Sanchez // *Rev. neurol.* — 2004. — 38, № 6. — P. 591–597.
 117. Delgado E. Central nervous system effects of acute organophosphate poisoning in a two — year follow — up. / E. Delgado, R. McConnell // *Scand. J. Work. Environ. And Health.* — 2004. — 30. № 5. — P. 362–370.
 118. Harputluoglu M.M. Acute pancreatitis: An obscure complication of organophosphate intoxication / M.M. Harputluoglu // *Hum. And Exp. Toxicol.* — 2003. — 22, № 6. P. 341–343.
 119. Baller D. Akute ischamische Kolitis nach Alkilphosphat — Vergiftung / D. Baller, H. Huchzermeyer // *Intensiv- und Notfallbehandl.* — 1995. — 20, № 2. — P. 74–77.
 120. Димитраков Й. Полулуноен гломерулонефрит след отравяне с паратион (В-58) / Й. Димитраков, А. Анани, Д. Николов // *Нефрол., хемодиал. и транспл.* — 2003. — 9, № 2–3. — С. 52–54.
 121. Особенности пневмоний при острых экзогенных отравлениях / К.К. Ильяшенко, Е.А. Савина [и др.] // *Пульмонология (М)* — 1997. — №1. — С. 68–71.
 122. Серединська Н.М. Токсикодинаміка антихолінестеразних речовин та роль холінергічної системи в опосередкованій кардіотоксичної дії ФОС / Н.М. Серединська // *Современные проблемы токсикологии*, — 2010. — № 2–3. — С. 5–13.
 123. Герунов Т.В. Иммунотоксичность пестицидов: роль в патологии животных и человека / Т.В. Герунов, Ю.В. Редьки // *Успіхи соврем. биол.* — 2011. — 131, № 5. — С. 474–482.
 124. Забродский П.Ф. Роль антихолинэстеразного механизма в супрессии антителообразования при острой интоксикации фосфорорганическими соединениями / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Германчук // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* — 2001. — 131, № 5. — С. 551–553.
 125. Жминько П.Г. Роль иммунной системы в патогенезе отдаленной нейротоксичности некоторых фосфорорганических соединений / П.Г. Жминько // *Соврем. проблемы токсикологии*. — 1999. — № 4. — С. 18–25.
 126. Latronico N. Critical illness polyneuropathy and miopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis / N. Latronico, C.F. Bolton // *The Lancet Neurology*. — 2011 — 10. — P. 931 — 941.
 127. Чепур С.В. Отдалённые органофосфатные нейропатии: патогенез и профилактика / С.В. Чепур. // *Токсиколог. вестник*. — 2010. — №3. — С.42–43.

Надійшла до редакції 14.01.2013 р.