

ФЕДЕРАЛЬНОЕ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОЕ АГЕНТСТВО

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ**

**ИНСТИТУТ
ТОКСИКОЛОГИИ**

80 ЛЕТ

Санкт-Петербург
ЭЛБИ-СПб
2015

Под редакцией
С. П. Нечипоренко, Е. Ю. Бонитенко, А. Н. Петрова

Рецензенты:
В. А. Башарин, В. В. Шилов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ. 80 лет / Под ред. **С. П. Нечипоренко**, Е. Ю. Бонитенко, А. Н. Петрова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2015. — 176 с.; 96 с. ил.

ISBN 978-5-91322-090-5

Коллективная монография ведущих ученых Института токсикологии посвящена истории становления и развития федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства», основанного 80 лет назад. Монография построена по принципу очерков, в которых описываются основные этапы жизни института в целом, а также история и научные достижения отдельных его подразделений, внесших значительный вклад в научные разработки института. В них освещены направления исследований, на протяжении многих лет комплексно ведущихся в институте и высоко оцененных государством. Книга содержит списки монографий и патентов сотрудников института, а также большое количество фотографий.

Авторский коллектив:

М. Л. Александрова, В. А. Баринов, Е. Ю. Бонитенко, Р. К. Глушков, В. Б. Долго-Сабуров, И. К. Журкович, М. А. Зайцева, Э. В. Зацепин, Н. Б. Иваненко, М. Б. Иванов, Ю. А. Игнатъев, В. А. Кашуро, Н. В. Лапина, М. В. Мелихова, Л. А. Муковский, **С. П. Нечипоренко**, А. В. Носов, А. Н. Петров, Г. В. Рутковский, Т. Н. Саватеева-Любимова, Е. В. Семёнов, В. К. Сибиряков, И. Н. Сомин, Г. С. Стройкова, Н. В. Томилин, И. А. Шабунова, Г. В. Шестова.

Первичное оформление и форматирование статей и фотографий осуществляли И. В. Александрова и Л. А. Лельбикс

ISBN 978-5-91322-090-5



9 785913 220905 >

ISBN 978-5-91322-090-5

© Коллектив авторов, 2015
© ЭЛБИ-СПб, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
От Санитарно-химического института Ленгорздравотдела до Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства»	7
Институт токсикологии — этапы пути (<u>С. П. Нечипоренко</u> , А. Н. Петров)	9
Лаборатория токсикологии (Л. А. Муковский, В. К. Сибиряков, Н. В. Лапина)	42
Отдел фармакологии (Э. П. Зацепин)	51
Отдел психофармакологии (А. Н. Петров, Е. В. Семёнов)	61
Развитие химических исследований в Институте токсикологии (И. Н. Сомин)	69
Лаборатория экспериментальной терапии (Г. В. Шестова)	83
Лаборатория биохимии (В. Б. Долго-Сабуров)	88
Лаборатория патоморфологии (Г. С. Стройкова, Н. В. Томилиן)	101
Лаборатория физико-химических методов исследования (М. Л. Александрова, Ю. А. Игнатъев)	106
Антидоты фосфорорганических отравляющих веществ (<u>С. П. Нечипоренко</u> , Э. П. Зацепин)	109
Разработка индивидуального противохимического пакета (Р. К. Глушков, Г. В. Рутковский, В. К. Сибиряков)	117
Институт токсикологии — день сегодняшний	125
Структура института	127
Институт токсикологии — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ФМБА России (Е. Ю. Бонитенко, В. А. Баринов, М. Б. Иванов, А. Н. Петров, И. А. Шабунова)	128
Лаборатория токсикологической химии неорганических соединений (Н. Б. Иваненко)	143
Лаборатория прикладной токсикологии и фармакологии (Н. В. Лапина, М. В. Мелихова)	145

Лаборатория биохимической токсикологии и фармакологии (<i>В. Б. Долго-Сабуров, В. А. Кашуро</i>)	147
Лаборатория лекарственной токсикологии (<i>Т. Н. Саватеева-Любимова</i>)	150
Лаборатория психофармакологии (<i>А. Н. Петров</i>)	152
Лаборатория токсикологии (<i>А. В. Носов, В. К. Сибиряков</i>)	155
Лаборатория морфологии и электронной микроскопии (<i>Н. В. Томилин</i>)	158
Лаборатория токсикологической химии органических соединений (<i>И. К. Журкович</i>)	161
Испытательный центр доклинических исследований (<i>М. А. Зайцева, М. Б. Иванов</i>)	163
Приложения	165
Монографии сотрудников Института токсикологии.....	167
Патенты и авторские свидетельства Института токсикологии	171
Лекарственные средства, синтезированные в Институте токсикологии	174
Фотографии	175

ВВЕДЕНИЕ

В мае 2015 года исполняется 80 лет со дня основания Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства». За время своего существования институт внёс существенный вклад в развитие отечественной токсикологии и обеспечение химической безопасности населения нашей страны. В институте успешно осуществляется создание и внедрение в практику высокоэффективных средств медицинской защиты от отравлений высокотоксичными химическими веществами на основе изучения закономерностей химико-биологического взаимодействия и исследования механизмов токсичности ксенобиотиков. Другие направления исследований связаны с разработкой новых технологий клинической и химико-аналитической диагностики и лечения неблагоприятного воздействия химических факторов окружающей среды, а также проведением доклинических исследований лекарственных средств.

Настоящая монография состоит из трёх частей. В первой части приведены материалы из раздела «От Санитарно-химического института Ленгорздравотдела до федерального государственного учреждения науки «Институт токсикологии» Федерального медико-биологического агентства» коллективной монографии, изданной к 75-летию института. При этом редколлегия руководствовалась соображением, что в данном разделе помещён исчерпывающий очерк об истории развития института с момента его основания, а также статьи ведущих учёных института о научных достижениях отделов и лабораторий, на протяжении многих лет вносящих значительный вклад в теоретические и прикладные разработки. В этом же разделе имеются две статьи, посвящённые созданию антидотов фосфорорганических соединений и средств защиты кожи от поражающего действия отравляющих веществ. Результаты работ по этим уникальным прикладным исследованиям нашли практическое внедрение и в своё время были высоко оценены государством.

Во второй части книги представлена схема существующей на сегодняшний день штатно-организационной структуры института, статья «Институт токсикологии — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки ФМБА России», в которой обобщены основные результаты научных исследований института за прошедшие годы после 75-летия, говорится об основных событиях его жизни в этот период. В этой же части помещены статьи руководителей лабораторий, в том

числе образованных после 2010 года, где более детально излагаются данные о структуре, приборном оснащении, кадровом составе и самое главное — о результатах НИР, потенциальных возможностях и перспективах этих научных подразделений. Здесь же приводятся обновлённые списки монографий и патентов сотрудников института вплоть до 2015 года.

В третьей части книги собраны фотографии разных лет, а также сделанные уже в 2015 году, на которых можно увидеть руководителей института, членов Учёного совета, сотрудников лабораторий, отделов и служб в моменты их работы и отдыха.

Редакторы и авторский коллектив надеются, что ознакомление с настоящим изданием позволит читателю получить более полное представление об истории, традициях, современных достижениях и перспективах Института токсикологии.

Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения науки «Институт токсикологии
Федерального медико-биологического агентства»

Е. Ю. Бонитенко

ОТ
САНИТАРНО-ХИМИЧЕСКОГО
ИНСТИТУТА ЛЕНГОРЗДРАВОТДЕЛА

ДО
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
«ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-
БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ — ЭТАПЫ ПУТИ

С. П. Нечипоренко, А. Н. Петров

1935—1944

Институт токсикологии был образован в 1935 году, когда всё более очевидной становилась угроза развязывания новой мировой войны и опасность применения в ней химического оружия. Вопросам санитарно-химической обороны в нашей стране в те годы уделялось большое внимание, поскольку у многих ещё оставались в памяти ужасные последствия применения ядовитых газов на полях Первой мировой войны. И хотя в 1925 году был подписан, а в 1928 году ратифицирован СССР Женевский протокол о запрещении применения на войне химического и бактериологического оружия, это не мешало ряду стран в эти же и последующие годы вести поиск новых отравляющих веществ, накапливать их в больших количествах с целью боевого применения. В связи с этим руководством СССР было принято решение о создании в стране нескольких научно-исследовательских центров, профилированных в области токсикологии отравляющих веществ (ОВ) и санитарно-химической защиты. Одним из таких центров должен был стать Санитарно-химический институт Ленгорздравотдела (ныне Институт токсикологии, далее по тексту — институт), открытый в соответствии с Приказом по Народному комиссариату здравоохранения РСФСР № 409 от 23 мая 1935 года. В Приказе, подписанном наркомом здравоохранения РСФСР Г. Н. Каминским, указывалось, что институт должен явиться центром теоретической разработки вопросов санитарно-химической обороны г. Ленинграда и подготовки для этого дела кадров, лечебных средств и методов.

О государственной важности разработки проблем патологии и терапии поражений ОВ и средств противохимической защиты, вопросов организации санитарно-химической обороны свидетельствовало привлечение к работе в создаваемом институте ведущих специалистов страны, трудившихся в нашем городе, в области токсикологии, фармакологии, химии ОВ, патологической анатомии, организации медицинской помощи.

Первым научным руководителем института был Алексей Алексеевич Лихачёв. Алексей Алексеевич начинал свою научную деятельность в Военно-медицинской академии на кафедре общей патологии у В. В. Пашутина. В 1899 году он возглавил кафедру фармакологии в Санкт-Петербургском женском медицинском институте (в дальнейшем 1-й Ленин-

градский медицинский институт им. акад. И. П. Павлова) и руководил ею до смерти в блокадном Ленинграде в 1942 году. Наряду с фармакологией А. А. Лихачёву с 1915 года пришлось заниматься токсикологией, и он по существу являлся одним из первых специалистов-токсикологов в стране по боевым отравляющим веществам. На работу в санитарно-химическом институте А. А. Лихачёв пригласил профессоров С. В. Аничкова и В. М. Карасика, которые в те годы являлись признанными авторитетами в области военной токсикологии. Достаточно сказать, что С. В. Аничков являлся соавтором вместе с А. А. Лихачёвым, П. Н. Ласточкиным и Б. К. Леонардовым руководства для врачей «Здравоохранение в условиях химической войны», вышедшего в 1931 году. В 1933 году С. В. Аничков и А. А. Лихачёв совместно с Б. И. Предтеченским выпускают краткое пособие для врачей «Медико-санитарные основы военно-химического дела». В. М. Карасик, будучи учеником А. А. Лихачёва, был автором ряда известных работ, посвящённых проблемам обезвреживания в организме различных ядов (фосгена, синильной кислоты, фторидов и др.) с помощью противоядий. Написанный им совместно с А. А. Лихачёвым, М. А. Месселем и М. Д. Тушинским справочник «Первая помощь при острых отравлениях» выдержал четыре издания. Следует отметить, что в токсикологических исследованиях А. А. Лихачёва, С. В. Аничкова и В. М. Карасика поражающие свойства ядов, включая ОВ, не рассматривались как явление изолированное, а сопоставлялись с другими физиологическими и патологическими процессами. Такой метод оценки токсических эффектов химических веществ в настоящее время является общепринятым, а в то время означал новый подход к изучению поражающего действия ОВ, обычно носивший описательный характер. Заслуживающим внимания является факт, что эти выдающиеся токсикологи, стоявшие у истоков научной школы института были не менее известными фармакологами. Поэтому в послевоенные и последующие годы становлению института как одного из центров отечественной токсикологии способствовало то, что ближайшие последователи и ученики А. А. Лихачёва, С. В. Аничкова и В. М. Карасика, и прежде всего академик АМН СССР и РАМН С. Н. Голиков, активно использовали фармакологические подходы в изучении механизмов токсического действия ксенобиотиков и создании средств лечения интоксикаций. К работе во вновь созданном институте были привлечены известные специалисты из других областей медицины, в частности С. С. Вайль — крупный патолог и один из пионеров патоморфологии боевых отравляющих веществ (БОВ) в нашей стране. Вот имена руководителей санитарно-химического института в первый год его существования:

Директор института — Я. М. Каллер (организатор здравоохранения)
Заместитель директора по науке — засл. деятель науки проф. А. А. Лихачёв

Заведующий лечебно-профилактическим отделом, зав. лабораторией экспериментальной терапии — проф. В. М. Карасик

Заведующий отделом медсанслужбы ПВО — З. Л. Лившиц

Заведующий учебным отделом — В. С. Рогов

Заведующий учебной противохимической лабораторией (учебная лаборатория по химии ОВ) — Ф. Ю. Рачинский

Заведующий учебной санитарно-химической лабораторией — З. Л. Либерзон

Заведующий учебной токсикологической лабораторией — ст. преподаватель В. П. Магницкий

Заведующий санитарно-химической лабораторией — А. И. Киселёв

Заведующий лабораторией противохимической защиты — И. И. Лощинин

Заведующий лабораторией экспериментальной токсикологии — А. М. Васильев

Заведующий биохимической лабораторией — проф. М. Я. Галвяло

Заведующий патофизиологической лабораторией — проф. С. В. Аничков

Заведующий патологоанатомической лабораторией — проф. С. С. Вайль

Заместитель директора по АХЧ — П. А. Алексеев.

Необходимо напомнить, что с момента создания института в нём работали Н. Н. Савицкий, В. Е. Шелоханова, Н. А. Хараузов, внёсшие огромный вклад в развитие института в послевоенный период.

Не менее важным свидетельством признания важности задач, поставленных перед институтом, являлся высокий уровень его материально-технического обеспечения в первые годы существования. До середины 1940 года институт размещался в специально построенном здании на территории больницы им. А. А. Нечаева (бывшая Обуховская больница), Загородный проспект, д. 47. Токсикологическая лаборатория, например, занимала 7 больших лабораторных комнат и подсобные помещения. В институте имелся конференц-зал, комнаты для спецотдела и оборудованная кладовая спецвеществ. В распоряжение института Наркомздравом РСФСР были выделены средства на приобретение научного оборудования — электрокардиографа, рентгеновской установки, спектрографа, аппаратуры УКВ; обеспечено финансирование выписки для научной библиотеки специальной иностранной литературы.

Учитывая чрезвычайно важную роль для токсикологии ОВ эксперимента на животных, в том же приказе № 409 об открытии института народный комиссар здравоохранения Г. Н. Каминский распорядился выделить в распоряжение института 300 000 рублей на постройку вивария для опытных животных и, обеспечить окончание его строительства в текущем (1935) году. Виварий в виде пристройки к зданию института был построен, и, по свидетельству очевидцев, он был в то время лучший в Ленинграде. В нём были кабины для собак, выложенные метлахской плиткой, помещения для других видов животных, операционная, смотровая, прозекторская, ванна и кухня для приготовления кормов.

Естественно, что такие благоприятные условия в сочетании с квалифицированными научными кадрами способствовали интенсивному развитию научных исследований в короткие сроки после создания института. Изучались токсические свойства и поражающее действие ОВ первого поколения: удушающих (фосген, дифосген), общеядовитых (цианиды, азид натрия), кожно-нарывных (сернистый иприт), раздражающих и др., осуществлялась экспериментальная оценка эффективности противоядий к этим группам ОВ, разрабатывались методы и приёмы оказания первой помощи. Изучались патологические процессы, сопровождающие острые отравления: кислородное голодание, отёк лёгких. Большое внимание уделялось разработке индивидуальных и коллективных средств защиты. Коллективами нескольких лабораторий (противохимической защиты, санитарно-химической, а в дальнейшем лабораторий дегазации и коллективных средств защиты) решались вопросы создания дегазационных рецептур. В результате был разработан индивидуальный противохимический пакет (ИПП-5), рецептура которого представляла комбинацию дегазатора (моноклорамин) и растворителя. Принятый перед самой войной на снабжение медицинской службы армии ИПП-5 надёжно дегазировал иприт и люизит на открытых участках кожи. Совместно с учёными из Института травматологии проводились работы по конструированию противогаза для раненных в голову. Всего в предвоенный период в институте было выполнено 92 научные работы.

Одной из задач института, обозначенной в приказе № 409, являлась подготовка кадров для оказания помощи поражённым и осуществления мероприятий по санитарно-химической защите в случае боевого применения ОВ. С этой целью в институте был создан учебный отдел и ряд учебных лабораторий (см. выше). Это позволило подготовить для города и страны ряд специалистов по медицинской токсикологии; химии, дегазации и индикации ОВ; организации санитарно-химической защиты.

Рассматривая историю института в предвоенный период, нельзя обойти вниманием два важных фактора, которые существенно отразились на его судьбе в целом и в будущем потребовали больших усилий для восстановления научного потенциала и дальнейшего развития института. Первый фактор — массовые репрессии, которые прокатились по стране в 1937 году. К сожалению, они коснулись и ряда ведущих учёных и рядовых сотрудников института. Были репрессированы и умерли в заключении первый директор Я. М. Каллер и заведующий лабораторией токсикологии А. М. Васильев. В августе 1937 года прямо по месту основной работы — Военно-медицинской академии был арестован по ложному доносу и осуждён на 10 лет лагерей С. В. Аничков. Уволены из Санитарно-химического института А. М. Васильев и С. В. Аничков были с формулировкой «ввиду неявки на работу после окончания очередного отпуска». Заведующий биохимической лабораторией профессор М. Я Галвяло был освобождён от занимаемой должности «за непредоставление документов на оформление». По собственному желанию были освобождены от занимаемых должностей профессора В. М. Карасик, А. А. Лихачёв, С. С. Вайль, правда, двое последних были оставлены в качестве консультантов. Массовые увольнения коснулись и рядовых сотрудников института. В рукописных мемуарах «Воспоминания токсиколога» работавший в институте с 1939 года Б. Г. Мотылёв пишет: «Ни Либерзон, ни Медникян (зам. по науке и зав. лабораторией, принимавшие его на работу) не сказали мне, что в институте был “разгром”. Часть прежних работников была репрессирована, а большая часть, особенно совместители, решила по добру-по здорову убраться». Директором института в июле 1937 года был назначен А. И. Архипов. Потеря ведущих учёных, определявших направления и уникальный стиль деятельности института, не могла не сказаться на его научном потенциале. Иллюстрацией к этому является приказ по Санитарно-химическому институту от 2 декабря 1937 года, объявляющий списочный состав сотрудников лабораторий. Из него можно узнать, что в институте осталось пять лабораторий: биоконтроля, санитарно-химическая, дегазационная, коллективной защиты и медико-санитарной службы. Одно ознакомление с названиями лабораторий позволяет сделать заключение, что новым руководством института был взят курс не на проведение научных исследований в общепринятом смысле этого понятия, а на выполнение сугубо прикладных задач по санитарно-химической защите.

Второе обстоятельство, нанёсшее серьёзный удар по материально-технической базе института и, естественно, по его научно-производственной

деятельности, было Постановление СНК СССР об образовании в Ленинграде Военно-морской медицинской академии на базе 3-го Ленинградского медицинского института (размещавшегося в больнице им. А. А. Нечаева) и Санитарно-химического института Ленгорздравотдела. Согласно этому постановлению, принятому в июле 1940 года, институт должен был передать вновь создаваемой академии все принадлежавшие ему помещения. На первое время институту взамен были даны несколько комнат и подвал для имущества в больнице им. 25-летия Октября, находившейся по близости на Фонтанке, и только позднее Ленгорисполкомом были предоставлены помещения, расположенные в разных частях города. Таким образом, институт лишился экспериментальной базы и отличного vivария. Начались массовые сокращения и откомандирования сотрудников ввиду свёртывания и сокращения объёмов работы. Летом того же года директор института А. И. Архипов был переведён на военную службу в ВММА. С августа 1940 года директором института был назначен Л. Ф. Каширин.

Тем не менее Постановлением СНК СССР № 220 от 31 октября 1940 года институт был подчинён Наркомздраву СССР и переименован во Всесоюзный санитарно-химический институт (ВНИСХИ), что являлось признанием возросшей роли стоявших перед ним задач.

С 1941 по 1944 год институт был законсервирован и как научное учреждение не работал, его сотрудники, оставшиеся в период блокады в Ленинграде, вели организационно-практическую работу в области санитарно-химической защиты по линии Ленгорздравотдела. После внезапной кончины Л. Ф. Каширина в сентябре 1944 года директором института был назначен В. П. Троицкий, возглавлявший лабораторию коллективной защиты.

1945—1951

После победы в Великой Отечественной войне началось возрождение института. Восстановительный период начался с размещения его частей и лабораторий в помещениях на 4-й Советской улице (д. 5), в здании бывших Гренадерских казарм (Большая Вульфо́ва улица, ныне улица Чапаева, д. 22/24), а также на базе ВИЭМа и Ленинградского педиатрического института. С сентября 1946 года основной базой института становятся бывшие Гренадерские казармы, где сосредоточиваются административное и хозяйственное управление и большинство научных лабораторий института, что позволило возобновить экспериментальные исследования. В это время в институт возвращаются работавшие в нём с момента осно-

вания С. В. Аничков и В. М. Карасик. С. В. Аничков в декабре 1945 года был назначен заведующим сектором патологии и терапии, а с сентября 1946 года — заместителем директора по научной работе (до него эту должность занимал кандидат мед. наук З. Л. Лившиц). В. М. Карасик с 1945 года приступил к работе заведующим лабораторией экспериментальной терапии. С возобновлением работы института возобновил свою работу и Учёный совет. 9 марта 1946 года состоялось заседание Учёного совета с повесткой дня «О профиле института, его структуре». С докладом выступил директор В. П. Троицкий, который сообщил, что предполагается ограничить объём работы ВНИСХИ прикладными вопросами санитарно-химической защиты и медико-санитарной организации. По докладу В. П. Троицкого развернулась оживлённая дискуссия — ведь решалось будущее института. Взволнованно, ярко выступили С. В. Аничков и В. М. Карасик. Эти выдающиеся учёные стояли за то, чтобы институт развивался как центр научной токсикологии, чтобы в нём закладывались теоретические предпосылки лечения интоксикаций, решались фундаментальные вопросы токсикологии и уже на этой основе выполнялись прикладные задачи. Вот фрагмент из выступления В. М. Карасика на этом совете: «Интересы настоящей токсикологической науки требуют, чтобы мы в своей работе освободились от “гипноза ОВ”. Нецелесообразным следует считать положение, при котором научные руководители лабораторий, квалифицированные люди находятся на положении лаборантов, выполняющих не всегда удачные заказы. Необходимо поставить вопрос, чтобы институт работал не только на военное, но и на мирное время. Только такой широкий профиль института может оправдать его существование. Люди, работающие с интоксикациями вообще, могут наилучшим образом разрешить проблемы военной токсикологии». Насколько прозорливы были эти слова и как тесно они перекликаются с положением, высказанным через 40 лет С. Н. Голиковым, Л. А. Тиуновым и И. В. Саноцким в монографии «Общие механизмы токсического действия»: «Методологической базой изучения патогенеза отравлений является общая патология, закономерности которой должны быть использованы в разработке проблем общей и частной токсикологии!» В послевоенные годы в состав совета входил ряд известных учёных-медиков, привлечённых из других организаций, — известный отечественный дерматолог, член-корреспондент АН СССР и действительный член АМН СССР О. Н. Подвысоцкая; химик, доктор химических наук, профессор Ю. Г. Залькинд. Однако главное его ядро составляли заведующие отделами и лабораториями института: Н. Н. Савицкий, С. Г. Кузнецов, В. Е. Шелоханова, В. И. Розенгарт, К. Н. Карпенко,

А. А. Александрова и др. В ноябре 1946 года директором института стал Я. Г. Вольфинзон, одновременно заведовавший Ленгорздравотделом.

Следует отметить, что первый послевоенный год в жизни института явился важной вехой, которая определила на много лет направления научных исследований, сохранившиеся и до настоящего времени. Было получено задание приступить к работе по изучению токсических свойств новых ОВ, захваченных советскими войсками в качестве трофеев при разгроме фашистской Германии. Это были ныне широко известные, а тогда загадочные «незнакомцы» — табун, диизопропилфторфосфат (ДФФ) и зарин. Первые же шаги в работе с новыми ОВ показали сложность и необычность поставленной задачи, так как речь шла о химических соединениях с совершенно нехарактерными для традиционных ОВ свойствами, делающими их далеко не безопасным объектом исследования в условиях обычной экспериментальной лаборатории. Однако коллектив лаборатории токсикологии, который возглавила В. Е. Шелоханова, быстро сумел преодолеть методические и психологические трудности, и вскоре были получены первые собственные данные по токсикологии ДФФ, табуна и зарина. Полученный опыт придал уверенность экспериментаторам и позволил С. В. Аничкову приступить к более интенсивному изучению фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) с целью изыскания эффективных средств лечения поражений этими ОВ. В этот период лабораторию экспериментальной терапии возглавил Н. Н. Савицкий, под руководством С. Г. Кузнецова организуется новая лаборатория — синтеза лекарственных препаратов.

В 1948 году институту, согласно приказу Минздрава СССР, передаётся половина здания по Казачьей улице, д. 1 (ныне ул. Бехтерева). Это здание было построено в 1911 году (архитектор Р. Ф. Мельцер), и, по замыслу В. М. Бехтерева, в нём должна была разместиться дирекция и помещения для учебных занятий Психоневрологического института. В 1948 году вторую половину этого здания занимали кафедры Ленинградского химико-фармацевтического института (корпус делился по вертикали), но и этого было достаточно для размещения коллектива, численность которого не достигала и 100 человек. Безусловно, это способствовало развёртыванию работ по поиску противоядий токсических фосфорорганических соединений и вселяло уверенность в успех, который пришёл, может быть, раньше, чем ожидалось. Была реализована смелая идея С. В. Аничкова — поиск физиологических антагонистов ФОВ среди веществ, уступающих атропину по периферической активности, но превосходящих его по центральному действию. Так были получены отечественные антидоты, превосходящие атропин по своей эф-

фективности при поражениях ФОВ. В 1950 году за создание первого оригинального антидота ФОВ — софалена (советский антифосфин) сотрудники института С. В. Аничков, Н. Н. Савицкий, С. Г. Кузнецов были удостоены звания лауреатов Сталинской премии. Следует отметить, что уже в то время в институте были заложены теоретические основы разработки современных антидотов ОВ. Развитие идей по их созданию на каждом новом этапе обогащалось новыми концепциями, основанными на современных представлениях о механизме токсического действия, патогенезе интоксикаций. Например, учитывая, что в механизме действия фосфорорганических соединений ведущим является угнетение активности ацетилхолинэстеразы и связанная с этим гиперактивность центральных и периферических холинореактивных структур, в институте (ВНИСХИ, а затем Институте токсикологии) были накоплены и опубликованы уникальные данные о молекулярных, клеточных и системных основах холинергической регуляции функций организма. Не следует думать, что разработка первого отечественного антидота ФОВ была единственным достижением института в первое послевоенное десятилетие. В этот период в институте формируются и другие направления исследований. Воссоздаются лаборатории биохимии (заведующий В. И. Розенгарт) и патофизиологии (заведующая К. Н. Карпенко), начинается систематическая разработка полидегазирующих рецептур, возрождается индикационное направление (руководство лабораторией санхимэкспертизы принимает А. А. Александрова), продолжаются работы в области организации МСС ПВО и создания средств индивидуальной и коллективной защиты (В. П. Троицкий, В. И. Левитан).

Из-за возросшей нагрузки с ноября 1948 года С. В. Аничков переходит на должность консультанта. Исполняющим обязанности, а затем и заместителем директора по научной работе назначается В. И. Розенгарт. Но на этом кадровые перестановки в руководстве института не закончились — Я. Г. Вольфинзон полностью перешёл на работу в Ленгорздравотдел, и с июня 1950 исполняющим обязанности директора ВНИСХИ назначается профессор К. Н. Карпенко. Как вспоминает ветеран института М. Г. Масловская, «казалось, что смена директоров одного за другим никогда не кончится, но пришедший в январе 1951 года С. Н. Голиков прослужил на этом посту почти четверть века». Вот краткая предыстория его назначения. После демобилизации в марте 1946 года из Советской армии С. Н. Голиков, прошедший славный боевой путь военного врача с начала Великой Отечественной войны и закончивший его в сентябре 1945 года на Дальневосточном фронте, поступил в аспирантуру на кафедру фармакологии 1-го Московского меди-

цинского института. В 1950 году он защитил кандидатскую диссертацию и был направлен в Рязанский медицинский институт на должность ассистента кафедры фармакологии. Но работа в Рязани продолжалась недолго. В конце 1950 года Сергей Николаевич был неожиданно вызван в Министерство здравоохранения СССР, представлен министру, и ему было предложено занять пост директора ВНИСХИ в Ленинграде. Сегодня, анализируя историю института, можно заключить, что это назначение было неслучайно. Дело в том, что поставленным перед институтом в 40-х годах задачам по созданию средств медицинской защиты от ОВ государством придавалось всё большее значение. Разворачивалась холодная война, противостояние двух лагерей, двух блоков, и, безусловно, оно коснулось и химического оружия. Как пишет в своей книге «Химическое оружие на рубеже двух столетий» Н. С. Антонов, в этой области начался «послевоенный бум». И естественно, в такой обстановке руководство Минздрава СССР хотело видеть во главе ВНИСХИ человека, имеющего опыт в области военной медицины, тем более токсикологии, а также не чуждого научной работе, имеющего учёную степень. С. Н. Голиков этим требованиям отвечал. Представлявший Сергея Николаевича министру его заместитель Аветик Игнатьевич Бурназян, курировавший в министерстве оборонные вопросы, во время войны был начальником военно-санитарных управлений разных фронтов, в том числе и Дальневосточного фронта. Возможно, он как начальник ВСУ фронта знал, что Сергей Николаевич с 1943 года служил токсикологом в токсико-терапевтической группе, и это сыграло свою роль в выборе его кандидатуры. Так в 31 год С. Н. Голиков стал директором всесоюзного научно-исследовательского института. С этого времени и до кончины в 1997 году судьбы С. Н. Голикова и Института токсикологии неразрывно связаны. Благодаря колоссальной энергии, таланту учёного и организатора науки институт за 25 лет директорства Сергея Николаевича Голикова превратился в ведущее научное учреждение отечественной токсикологии, определяющее её развитие по ряду важнейших направлений.

1951–1975

Этот этап охватывает почти четверть века и может быть разбит на два периода. Для первого периода характерно планомерное увеличение объёма научных исследований и освоение более современных биохимических, физиологических, физико-химических и других методов исследований. В этот период (начиная с 1951 года) в институте получают широкое развитие работы по изучению влияния токсичных агентов на условно-

рефлекторную деятельность животных, проводятся электроэнцефалографические исследования, расширяется фронт биохимических работ, включая исследования с радиоактивными изотопами (меченный по фосфору табун).

С сентября 1953 года заместителем директора института по научной работе назначается профессор Н. А. Хараузов, начинавший свою работу в институте ещё с момента его основания. Уже в начале первого периода укрепляются лаборатории синтеза лекарственных препаратов (заведующий лабораторией С. Г. Кузнецов) и патофизиологии (заведующая лабораторией профессор К. Н. Карпенко). При лаборатории синтеза создаётся пакетная группа (руководитель Т. Н. Верниковская), а при лаборатории токсикологии — фармакологическая группа (руководитель С. Н. Голиков).

После перехода Н. А. Хараузова на работу в ИЭМ должность заместителя директора по научной работе в феврале 1956 года занимает ученик С. В. Аничкова С. С. Крылов.

Важной вехой на пути укрепления материально-технической базы явилась передача институту в 1958 году второй половины здания, занимаемой ЛХФИ. Это позволило почти вдвое увеличить количество помещений под экспериментальные лаборатории и виварий и не только улучшить условия для работы существующих подразделений, но и развернуть вновь созданные лаборатории.

В 1957 году институт посетил президент АМН СССР А. Н. Бакулев вместе с академиками АМН СССР Н. А. Краевским, В. Н. Ореховичем, П. Г. Сергеевым, Н. А. Фёдоровым и В. А. Саноцким, после чего было принято решение о передаче ВНИСХИ в ведение АМН СССР. В 1958 году институт был переименован в Институт токсикологии. Это название, адекватно отражающее его принадлежность к определённой отрасли науки, институт носит и по сегодняшний день. В сентябре 1961 года в связи с возросшим уровнем задач в области решения практических вопросов медицинской защиты населения от ОВ институт был возвращён в Министерство здравоохранения СССР.

Описываемый период отмечен сдвигами в области подготовки научных кадров, по сути дела, уникального профиля (специалистов-токсикологов, работающих с ОВ). Это стало возможным благодаря тому, что с 1955 года институт начал регулярно получать места в аспирантуре по представленным в нём основным специальностям. Результаты этой работы не замедлили сказаться, так как позволили комплектовать научный состав института почти исключительно за счёт собственной творческой молодёжи. Многие ведущие учёные, работавшие и работающие

в институте в настоящее время, закончили в нём аспирантуру. Кроме того, в целевой аспирантуре Института токсикологии были подготовлены квалифицированные научные кадры для республиканских санитарно-химических лабораторий республик СССР, а также для научно-исследовательских учреждений 3-го Главного управления Минздрава СССР (ныне ФМБА России).

Признанием научного авторитета института явилось проведение в 1957 году на его базе Первой Всесоюзной конференции по токсикологии ОВ. В дальнейшем подобные конференции проводились в 1960 и 1966 годах при активном участии научного коллектива Института токсикологии. Таким образом, институт становится ведущим научным учреждением, разрабатывающим теоретические и прикладные вопросы токсикологии высокотоксичных химических веществ, учреждением, которому по силам вести подготовку учёных для других научных коллективов. Как свидетельство этого следует оценить представление Учёному совету института в 1963 году права присуждения учёных степеней кандидата наук по специальностям токсикология, фармакология, биологическая химия, санитарно-химическая защита и патоморфология. Уже в ближайшие два года после получения права на защиту в совете института были защищены 27 кандидатских диссертаций по этим специальностям. В 1961 году С. Н. Голиков избирается членом-корреспондентом АМН СССР.

Важным практическим вкладом института в дело здравоохранения в этот период явилось создание лечебного антидота ФОВ сафолен-31 (циклозила) и антидота первой помощи при поражениях ФОВ для гражданского населения сафолен-58 (тарена), внедрение в практику индивидуального противохимического пакета ИПП-51.

Второй период (1965—1975 годы) можно считать этапом научно-технического и методического перевооружения. Ветераны института называют этот период его «золотым веком». При поддержке руководства Минздрава СССР начинается осуществление ряда мероприятий по улучшению материально-технической базы института — строительство нового лабораторного корпуса и котельной. Новый (2-й) лабораторный корпус был введён в строй в 1972 году и сегодня является главным зданием института. В это же время приобретает и осваивается современное научное оборудование: электронный микроскоп, ЯМР-спектрометр, полиграфы, хроматографические и флюоресцентные приборы, ультрацентрифуги и др. Существенно увеличивается финансирование иностранной периодической литературы. Всё это явилось мощным стимулом для интенсификации научных исследований, проводимых в институте. Не случайно именно в этот период коллектив института добился важных ре-

зультатов не только в решении теоретических вопросов, но и в разработке эффективных лечебно-профилактических средств для практики здравоохранения. Крупным достижением, в частности, явилось создание антидота само- и взаимопомощи при поражениях ФОВ афина (1966 год) и нового противохимического полидегазирующего пакета ИПП-8 (1969 год). Антидот и пакет были приняты на снабжение, и вскоре началось их промышленное производство. За разработку афина сотрудники Института токсикологии и учреждений-соисполнителей были награждены второй Государственной премией СССР. Эти работы заложили основы многолетнего творческого сотрудничества научного коллектива Института токсикологии с рядом смежных научно-исследовательских учреждений СССР и с военными токсикологами страны, и в первую очередь, конечно, Ленинграда и Санкт-Петербурга.

Одновременно началась разработка медицинских средств защиты от психотомиметиков, производных гликолевой кислоты на основе всестороннего изучения механизма действия и патогенеза отравления этими веществами. Этому предшествовало проведение разносторонних исследований учеником С. В. Аничкова С. С. Крыловым, а также А. Т. Селивановой и С. Н. Голиковым действия синтетических атропиноподобных препаратов на функции ЦНС. Результаты этих исследований потребовали разработки соответствующих средств лечения интоксикаций психотомиметиками-гликолями (типа ВЗ) и другими нейротропными препаратами, обладающими атропиноподобным действием. Начиная с 1958 года это направление составило одну из важных задач института. Для выполнения этих работ в 1958 году была воссоздана лаборатория патофизиологии под руководством С. С. Крылова. В 1977 году она была переименована в лабораторию психофармакологии, а в 1979 году на её базе был создан отдел психофармакологии в составе трёх лабораторий. Среди важных достижений этого подразделения особенно удачным следует считать синтез, изучение и внедрение в практику оригинальных отечественных адrenoблокаторов преимущественно центрального действия — пирроксана и бутироксана, нашедших широкое применение для лечения целого ряда патологических состояний. Как лекарственный препарат пирроксан получил 5 иностранных патентов и лицензии на производство в США и Испании.

К этому же времени относится расширение фронта исследований по санитарно-химической экспертизе воды, пищевых продуктов на заражённость их ОВ. Следует отметить, что в институте с момента его создания изучению вопросов индикации ОВ уделялось большое внимание. В послевоенные годы, начиная с 1949 года, руководство лабораторией са-

нитарно-химической экспертизы (СХЭ) было возложено на А. А. Александрову, которая возглавляла коллектив до 1958 года. Некоторое время лаборатория СХЭ входила в состав лаборатории патофизиологии. Однако решением коллегии Минздрава СССР от 3 марта 1960 года лаборатория СХЭ была вновь выделена в самостоятельное научное подразделение, призванное решать важные задачи по индикации ОВ, определению и обоснованию их предельно допустимых концентраций в воде и продуктах питания, изучать дегазирующую способность различных методов кулинарной обработки пищи с целью обоснования величин предельно допустимой заражённости (ПДЗ).

С 1962 года лабораторией руководил Р. В. Королёв, который сформировал творческий научный коллектив. Лаборатория СХЭ стала быстро расти, пополняться квалифицированными научными кадрами, оснащаться необходимым оборудованием и приборами. Были сформированы две группы: химическая и биологическая, которые в тесном контакте комплексно решали вопросы санитарно-химической экспертизы с целью обеспечения служб гражданской обороны надёжными методами оценки питьевой воды и продовольствия. Лаборатория в скором времени стала ведущей в стране по данной проблеме, она контролировала и координировала работу 5 республиканских и 11 ведомственных санитарно-химических лабораторий.

В результате на новом, более высоком научно-методическом уровне были установлены ПДК и МДК отравляющих веществ в воде и продуктах питания. Утверждённые главным санитарным врачом СССР они и по сей день не утратили своего практического значения. Параллельно с работами по регламентации содержания ОВ в воде и пище в лаборатории СХЭ велись исследования по созданию высокочувствительных методов их количественного определения в этих средах на уровне ПДК, которые завершились практическим выходом в виде соответствующих инструкций. Одним из важных направлений в научной деятельности лаборатории СХЭ явилась работа по установлению дегазирующей мощности способов кулинарной обработки воды и пищевых продуктов. В обобщённом виде итоги научно-исследовательских работ лаборатории на период 1960-х — начала 1970-х годов были изложены в монографии Р. В. Королёва «Санитарно-химическая экспертиза воды и продовольствия», а затем и в его докторской диссертации. Важным критерием оценки деятельности научного коллектива является подготовка квалифицированных специалистов и научных кадров. В лаборатории СХЭ под руководством Р. В. Королёва были выполнены кандидатские диссертации М. А. Лабушевой, Л. А. Цыганок, Н. И. Токарева, В. М. Иг-

натовича, А. В. Липень, Н. Э. Каллаус, Н. И. Казённовой, М. А. Вашакидзе, а под руководством О. Ф. Квасенко — диссертации Е. И. Басковой и Л. С. Саловой.

Нужно подчеркнуть, что решение практических задач, поставленных перед институтом, было подготовлено развитием теоретических исследований, которым в этот период было уделено особое внимание. Очень важная для научной школы Института токсикологии черта, которая определяла высокую эффективность экспериментальных поисковых работ, — это всесторонняя оценка изучаемого явления, начиная с выяснения его причин, механизмов развития, анализа и синтеза проявляемых эффектов, выявления путей влияния на них. То, что сейчас называется системным подходом, можно проследить во всех исследованиях, проводившихся уже тогда в институте. Эти научные разработки охватывали биохимический, токсикологический, морфологический, патофизиологический аспекты отравлений. При этом были установлены важные закономерности, отражающие связь угнетения холинэстеразы с возникновением и развитием патологического процесса. Эти исследования велись в комплексе рядом лабораторий биологического профиля, и каждая из них вносила свой вклад в решение общей задачи. В лаборатории токсикологии (заведующая В. Е. Шелоханова, а с 1967 года — С. И. Локтионов) были подробно изучены особенности периферических (бронхоспазм, нервно-мышечный блок и др.) и центральных эффектов ФОВ (действие на условные рефлексы, биоэлектрическую активность мозга) при различных формах поражения. В лаборатории экспериментальной терапии (заведующий академик АМН СССР Н. Н. Савицкий, а с 1961 года — Ю. Н. Стройков) обосновывались оптимальные условия эффективного использования антидотных средств, синтезированных в лаборатории синтеза лекарственных препаратов (заведующий С. Г. Кузнецов) и исследованных в лаборатории фармакологии (заведующий С. Н. Голиков). Избрание в 1971 году С. Н. Голикова действительным членом АМН СССР явилось свидетельством признания научных достижений института.

В связи с необходимостью проведения специализированных медико-биологических исследований в 1973 году в институте были созданы две научно-исследовательские группы общеинститутского назначения: радиоизотопная и ингаляционная. Группу радиоизотопных методов исследования, выделенную из состава лаборатории биохимии, возглавил В. Б. Долго-Сабуров. Группой специальных токсикологических исследований (ингаляционная группа) руководил В. И. Кулешов. В задачу этой группы, выделенной из состава лаборатории токсикологии, входило

ло исследование особенностей патогенеза интоксикаций ФОВ при ингаляционном воздействии.

В этот период произошли и кадровые изменения в руководстве института: с апреля 1973 года заместителем директора по научной работе был назначен С. И. Локтионов.

1975–1985

Четвёртый этап истории института приходится на 1975–1985 годы. Для этого этапа характерно дальнейшее укрепление института как общесоюзного научно-методического центра по вопросам общей, теоретической и прикладной токсикологии. Но прежде всего следует сказать, что летом 1975 года после многочисленных обращений к руководству Минздрава СССР С. Н. Голикова было удовлетворено его желание об освобождении от должности директора института. Трудно переоценить тот вклад, который внёс Сергей Николаевич в становление и развитие Института токсикологии за 25 лет директорства. В августе 1975 года директором института назначается В. И. Кулешов. Заместителем директора института по научной работе с 1977 года назначен М. Б. Предтеченский (с 1975 по 1977 год исполняющим обязанности заместителя директора по науке был Э. П. Зацепин).

По инициативе и при прямом участии института в Москве в 1980 году состоялась учредительная конференция Всесоюзного общества токсикологов, председателем правления которого единогласно был избран академик АМН СССР С. Н. Голиков. Всё это явилось признанием заслуг института не только в узких, прикладных вопросах токсикологии. В 1981 году авторский коллектив, в который вошли сотрудники института С. Н. Голиков и М. Б. Предтеченский, был награждён Государственной премией СССР за разработку профилактического антидота ФОВ.

В этот период благодаря поддержке руководства Минздрава СССР происходит техническое переоснащение приборного парка института в соответствии с требованиями мирового развития науки. Созданная в 1973 году на базе лаборатории синтеза группа спектроскопии в 1983 году была преобразована в лабораторию физико-химических методов исследования (заведующий Ю. А. Игнатьев). Группа, а затем лаборатория была оснащена ЯМР-спектрометрами высокого разрешения фирмы «Брукер» и отечественного производства, масс-спектрометром фирмы «Финниган». В дальнейшем приборно-методическое оснащение института пополнилось отечественными и зарубежными газовыми хроматографами, жидкостным хроматографом высокого давления фирмы «Алтекс» с на-

бором различных детекторов. В 1983 году специально созданная группа автоматизации и обработки эксперимента приступила совместно с лабораториями биологического профиля к разработке методов программного обеспечения токсикологического и фармакологического эксперимента. Аппаратурным оснащением группы явились вычислительно-измерительные комплексы ИВК-2 отечественного производства.

Группа радиоизотопных методов исследования имела в своём распоряжении жидкостно-сцинтилляционные счётчики «Марк-3» и «Марк-4».

В ингаляционной группе, совместно с СКТБ «Медфизприбор», были созданы оригинальные камеры серии «Бизон», предназначенные для динамической ингаляционной затравки агрессивными веществами и не имевшие зарубежных аналогов. В комплексе с регистрирующей аппаратурой эти камеры позволяли проводить одновременно с ингаляционным воздействием непрерывную регистрацию электрофизиологических показателей.

Самым современным оборудованием была оснащена группа, а затем лаборатория иммунологии (заведующий Г. А. Гурьянов). В её распоряжении имелись комплект для твёрдофазного иммуноферментного анализа (фирма «Органон», Финляндия), лиофильная сушка (фирма «Хетто»), ламинарно-поточный шкаф (Германия), CO₂-инкубатор и инвертированный микроскоп (США).

В лаборатории СХЭ под руководством В. И. Ковалёнка, возглавившего её в 1980 году, сформировалось новое направление исследований — разработка подходов к обнаружению и идентификации неизвестных ОВ и ядов и создание системы токсохимического анализа. Работы в этом плане стали основными для лаборатории в период 80-х годов.

Наличие опытных авторитетных специалистов в сочетании с экспериментальной базой и современным приборным оборудованием позволили руководству Министерства здравоохранения СССР в лице 1-го замминистра Е. И. Воробьёва и начальника Главного управления В. И. Михайлова возложить на коллектив института новые ответственные задачи. Это, в свою очередь, потребовало некоторой организационной перестройки структуры института. На базе наиболее крупных лабораторий были сформированы отделы (химии, фармакологии, психофармакологии), в каждый из которых вошло по 3–4 лаборатории. Из числа учёных, выросших в стенах института, были избраны Учёным советом новые заведующие лабораториями: доктора наук В. В. Виноградов и Э. П. Зацепин, кандидаты наук К. С. Гавриленко, Р. К. Глушков, Г. А. Гурьянов, Ю. А. Игнатъев, В. И. Кулешов и А. Н. Петров. Новые отделы возглавили ведущие учёные Института токсикологии: академик АМН

СССР лауреат государственных премий заслуженный деятель науки РСФСР профессор С. Н. Голиков, лауреат государственных премий профессор С. Г. Кузнецов, профессор С. С. Крылов.

С целью практической реализации результатов теоретических и экспериментальных исследований в институте была создана уникальная система, позволявшая в пределах одного, относительно небольшого учреждения создавать новые лекарственные средства, начиная с синтеза молекулы соединения, установления его биологической активности, проведения доклинических исследований, до разработки лекарственной формы и доведения до клинического применения. В этой важной работе наряду с сотрудниками отделов фармакологии и психофармакологии участвовали сотрудники лабораторий экспериментальной терапии, биохимии, токсикологии, морфологии, отдела химии в контакте со специалистами фармацевтических заводов. Этим объясняется высокий уровень реализации научно-исследовательских работ в Институте токсикологии.

Успешная научная деятельность невозможна без должного обеспечения экспериментаторов научной информацией. Первым органом информации в институте была научно-медицинская библиотека, организованная одновременно с созданием института. Кстати, в уже неоднократно цитируемом приказе наркома здравоохранения № 409 об открытии института имеется поручение директору медицинской библиотеки Наркомздрава: «Обеспечить выписку в 3-м квартале 1935 года для санитарно-химического института специальной иностранной литературы на 200 р. золотом по списку, составленному институтом». В 1968 году в институте была создана группа информации (руководитель Г. Ю. Высоцкий), преобразованная в 1971 году в отдел научно-медицинской информации (ОНМИ). С 1973 года, когда отдел возглавила Н. Т. Старых, его работа была подвергнута значительной реорганизации. В составе отдела были созданы подразделения поиска информации (в отечественной и зарубежной литературе), справочно-информационного фонда, организационно-методической работы, копировально-множительных работ и научно-медицинская библиотека. Подобная структура отдела способствовала оптимальному обеспечению научных подразделений института информационными материалами по ведущим направлениям исследований. Кроме того, информационные материалы, подготовленные в ОНМИ, передавались учреждениям, входящим в зону информационного обслуживания Института токсикологии.

Для указанного периода было характерно существенное увеличение числа учреждений-соисполнителей, общая численность которых превы-

сила 50. Это обстоятельство потребовало резкого усиления координации научных исследований со стороны Института токсикологии как головного учреждения Минздрава СССР. Большую работу в этом направлении проделали заместитель директора по научной работе М. Б. Предтеченский и заведующий научно-организационным отделом О. Ф. Квасенко. С 1985 по 1993 г. это подразделение возглавлял кандидат медицинских наук Александр Андреевич Шушкин.

В целях изучения условий труда и эффективности техники безопасности при работе с высокотоксичными веществами и разработки рекомендаций по предупреждению биологически значимого загрязнения окружающей среды в 1980 году в институте была создана токсико-гигиеническая лаборатория (заведующий К. С. Гавриленко).

Таким образом, к 1985 году институт из небольшого научного подразделения при Ленгорздравотделе превратился в крупное современное научно-исследовательское учреждение, которому по плечу решать проблемы современной токсикологии. В этот период в институте были созданы и внедрены в медицинскую практику оригинальные средства для профилактики и лечения интоксикаций ОВ, новые лекарственные препараты, разработаны и введены в действие на всесоюзном уровне нормативно-методические документы по диагностике и лечению различных отравлений и по санитарно-химической экспертизе продуктов питания и воды. За своевременное и качественное выполнение научных программ 25 сотрудников института были награждены орденами и медалями Советского Союза. За разработки антидотов высокотоксичных химических веществ сотрудники института трижды (1951, 1967, 1981 гг.) удостоивались Государственной премии СССР, из них академик АМН СССР С. Н. Голиков и профессор С. Г. Кузнецов — дважды. Указом Президиума Верховного Совета СССР от 24 января 1985 года за заслуги в развитии медицинской науки и народного здравоохранения и в связи с 50-летием со дня основания Институт токсикологии Министерства здравоохранения СССР был награждён орденом Трудового Красного Знамени. В торжественной обстановке орден к знамени института прикрепил министр здравоохранения СССР С. П. Буренков, специально для этой цели приехавший в Ленинград.

1986—1991

В сентябре 1986 года в Ростове-на-Дону состоялся Первый Всесоюзный съезд токсикологов. Учёные Института токсикологии приняли активное участие в организации его подготовки и проведения. В повестку

пленарного заседания съезда был включён доклад С. Н. Голикова «Общие механизмы токсичности». На секционных заседаниях было представлено более 20 докладов сотрудников института. По окончании съезда состоялся Пленум правления Всероссийского общества токсикологов, на котором председателем правления единогласно был переизбран С. Н. Голиков.

В 1987 году в руководстве института произошли кадровые изменения. В декабре 1987 года приказом министра здравоохранения СССР Е. И. Чазова директором Института токсикологии был назначен А. Н. Петров, а В. И. Кулешов перешёл на должность заведующего лабораторией. Следует отметить, что вторая половина 1980-х годов, вошедшая в нашу историю как эпоха перестройки, коснулась всех сторон жизни страны, в том числе и науки. Это почувствовал новый директор, когда во время одной из командировок в Минздрав СССР заместитель начальника 2-го Главного управления сказал ему: «Ищите новые направления работ, ищите заказчиков, заключайте договора, мы вас в этом поддержим». Сказанное прозвучало неожиданно, так как буквально год-два назад установка была другая — работать только по заказам Минздрава, связанным с традиционной тематикой института. Какая-либо «самодетельность» не ощущалась. Совершенно очевидно, что новые веяния были связаны с общей тенденцией на развитие самостоятельности, инициативности, поиск альтернативных, негосударственных источников финансирования, прослеживавшейся в то время в стране. Во всяком случае, это совпадало с мнением многих научных сотрудников, особенно молодых, работавших в институте, и предопределяло поиск новых направлений исследований. Было очевидно, что такие направления могут быть определены только в результате совместных усилий токсикологов института со специалистами других областей токсикологии: клинической, экологической и других.

Результатом этих усилий стала организация в Ленинграде научно-практического объединения «Токсикология». Согласно приказу Минздрава СССР № 503 от 21 июня 1988 года в состав объединения вошли: кафедра клинической токсикологии Ленинградского института усовершенствования врачей (Ленгидув) им. С. М. Кирова Минздрава СССР, Институт токсикологии Минздрава СССР, Ленинградский межобластной центр по лечению острых отравлений Главного управления здравоохранения Исполкома Ленсовета на условиях творческого сотрудничества. Руководителем объединения был назначен заведующий кафедрой клинической токсикологии Ленгидува профессор Г. А. Ливанов. Заместителями председателя Учёного совета, созданного при объединении, стали директор Института токсикологии А. Н. Петров и его заместитель по

научной работе М. Б. Предтеченский. На объединение возлагалась задача по определению приоритетных направлений научных исследований по разработке новых эффективных средств диагностики и лечения интоксикаций вредными веществами, применяемыми в промышленности, сельском хозяйстве и в быту, а также отравлений лекарственными веществами на основе научного анализа достижений отечественной и зарубежной токсикологии. Основные разделы работ, определённые Институту токсикологии по этому приказу, открывали новые направления исследований, связанные с бытовыми отравлениями широким кругом токсикантов (помимо ОВ) и неблагоприятными экологическими воздействиями. При этом подразумевалась тесная координация усилий участников объединения — экспериментаторов, клиницистов и организаторов здравоохранения. За три года существования была проделана большая работа: активно работал Учёный совет объединения, на заседаниях которого заслушивались доклады по широкому кругу вопросов, входивших в компетенцию объединения. Совместными усилиями сотрудников учреждений объединения начались работы по сопоставлению и анализу имеющихся данных по заболеваемости населения и загрязнённости объектов окружающей среды разных районов Ленинграда (далее — Санкт-Петербурга) неорганическими (тяжёлые металлы) и органическими (полихлорированные бифенилы) загрязнителями. Полученные результаты позволили провести корреляцию химической нагрузки и состояния здоровья жителей обследованных районов. В связи с распадом СССР объединение «Токсикология», к сожалению, прекратило своё существование, но полученные в его рамках результаты принесли институту большую пользу: они послужили основой для развития исследований, связанных с решением задач практического здравоохранения по обеспечению химической безопасности различных контингентов населения России и охраны окружающей среды. Кстати, руководитель объединения «Токсикология», а ныне главный токсиколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Г. А. Ливанов работает в Институте токсикологии руководителем лаборатории клинической токсикологии.

В 1989 году заместитель директора института по научной работе М. Б. Предтеченский перешёл на должность заведующего лабораторией, а заместителем директора по научной работе был назначен Г. А. Гурьянов.

1992—2004

Характеристику этого этапа следует начать с осени 1991 года, когда прекратил своё существование СССР. Для института, находившегося в ведении расформированного Министерства здравоохранения СССР,

начались непростые времена, связанные с определением его новой ведомственной принадлежности как государственного учреждения. Наконец, 10 января 1992 года был издан Приказ Министерства здравоохранения РСФСР № 8 о переводе Института токсикологии в юрисдикцию Минздрава РСФСР (далее Минздрава России). С 1992 года институт вступил в полосу тяжёлых испытаний. Проводившиеся в тот период в стране социальные и экономические преобразования в виде «шоковой терапии» больно отразились на государственных научных учреждениях, бюджетное финансирование которых было сведено до минимума или просто прекратилось. Традиционная научная тематика Института токсикологии, связанная с разработкой средств медицинской защиты от ОВ, оказалась невостребованной основным её заказчиком — государством. Управление научных исследований Минздрава РСФСР, в ведении которого оказался институт, работало только с НИИ клинического профиля и до этого времени практически не имело опыта руководства учреждениями с подобным характером НИР. В 1992—1993 годах материальное положение института было очень тяжёлым — финансирование осуществлялось только по заработной плате, да и оно было крайне недостаточным. Были периоды, когда сотрудникам института приходилось выплачивать заработную плату в размере 1-го МРОТа (минимального размера оплаты труда), что обрекало их на бедственное существование. Естественно, в таких условиях начался отток кадров: люди уходили работать в коммерческие и другие структуры, где можно было обеспечить себе заработки, достаточные для безбедного проживания. Изучение архива отдела кадров показало, что в 1992—1994 годах из института уволились 198 человек (в 1985 году в институте работало 409 человек). По другим статьям: на коммунальные платежи за электроэнергию, водоснабжение, тепло институт не получал финансирования в это время по несколько месяцев, что привело к образованию многомиллионной задолженности перед организациями-поставщиками.

В таких условиях остро встал вопрос о «выживании» института, сохранении его кадрового и научного потенциала. Необходимо отметить, что директор А. Н. Петров и его заместитель по научной работе С. П. Нечипоренко (он был назначен на эту должность в декабре 1992 года) неоднократно обращались в Минздрав России с конкретными предложениями о необходимости включения института в число исполнителей отраслевых госбюджетных программ. Неоценимую помощь и поддержку им в этот период оказали старшие товарищи — С. Н. Голиков, М. Б. Предтеченский, имевшие огромный авторитет и опыт научно-организацион-

ной работы, а также члены Учёного совета и все сотрудники, сохранившие в это трудное время верность своему институту.

Следует сказать, что в конце 1993 года наметились реальные сдвиги в определении положения и значимости института в системе Минздрава России. Большую роль в решении этих вопросов сыграли министр здравоохранения РФ Э. В. Нечаев, его заместитель В. Н. Шабалин и начальник Управления научных исследований В. В. Галкин. В октябре 1993 года выходит Приказ Минздрава России № 245 «О работе Учёного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации», согласно которому директор Института токсикологии был включён в состав Учёного Совета МЗ РФ и назначен руководителем его секции по токсикологии (№ 29). Исходя из положения о секциях Учёного Совета МЗ РФ Институт токсикологии становился базовой организацией секции. В развитие этого приказа Институт токсикологии был определён головным учреждением Минздрава России по формируемой с 1994 года отраслевой научно-исследовательской программе по токсикологии «Патогенез и молекулярные механизмы экзогенных интоксикаций. Разработка средств и методов диагностики и лечения отравлений». Темы НИР, выполняемые по этой программе, явились основой бюджетного финансирования института на 1994 и последующие годы. С 2001 года отраслевая программа по токсикологии носила название «Разработка научных основ медицинского обеспечения химической безопасности населения России». Существенную роль в координации научно-исследовательских работ начал выполнять отдел планирования и организации научных исследований, который с 1994 года возглавляет учёный секретарь Института токсикологии И. А. Шабунова.

Весь предшествующий опыт, успешное сочетание теоретических и прикладных исследований позволили квалифицированному научному коллективу института в качестве головного учреждения успешно подключиться к разработке принципиально новых научных направлений в интересах практического здравоохранения. Среди таких направлений следует выделить обоснование принципов и методов ранней диагностики токсического действия тяжёлых металлов и органических загрязнителей окружающей среды. По этому направлению ещё с конца 1980-х годов в институте проводились следующие работы:

- разработка методов аналитической диагностики экотоксикантов в биологических средах;
- проведение исследований по изучению уровня носительства экотоксикантов у различных контингентов населения;

— разработка способов повышения токсикорезистентности и методов элиминационной терапии, направленных на усиление естественных процессов детоксикации и/или активное выведение ксенобиотиков.

Результатом исследований института, посвящённых изучению токсических эффектов загрязнителей окружающей среды на различные группы населения, явилось научное обоснование и разработка новой организационной формы медицинской помощи населению при химической патологии — амбулаторной токсикологии. Практической реализацией этих разработок явилась организация в составе Института токсикологии консультативно-диагностической поликлиники (КДП), которая начала свою работу в 1997 году в соответствии с приказом министра здравоохранения РФ Т. Б. Дмитриевой № 14 от 21 января 1997 года. Создание поликлиники — единственного специализированного токсикологического амбулаторного учреждения в России явилось новой страницей в истории института, поскольку до этого все работы в нём велись только по разделу «Научные исследования». Возглавляет поликлинику главный врач. В период организации работы с 1997 по 1998 год ею руководил С. Е. Колбасов, затем, до 2000 года — М. Б. Соболев, а до 2009 года главным врачом была Е. Н. Колбасова. С 2009 года главный врач КДП — В. Д. Великова. Оказание медицинской помощи населению врачами КДП всегда осуществлялось и осуществляется в тесном контакте с научными сотрудниками института и сопровождается внедрением новых методов диагностики и лечения токсического действия химических веществ. В частности, токсикологическая химико-аналитическая лаборатория поликлиники (заведующий — доктор химических наук Г. В. Рутковский) проводит анализ биосред пациентов на содержание тяжёлых металлов и микроэлементов, органических соединений, олигопептидов, осуществляет определение ДНК и РНК-азной активности крови. По результатам клинического, лабораторного и токсико-химического обследования проводится курсовое лечение с использованием современных методов медикаментозной и немедикаментозной детоксикации под лабораторным контролем. Большое значение в КДП придаётся оказанию консультативной помощи врачам других специальностей.

Другим новым направлением исследований в интересах клинической токсикологии явилось изучение механизмов формирования патологических синдромокомплексов отдельных нозологических форм острых отравлений и разработка новых медицинских технологий для оценки степени тяжести, лечения и прогноза исхода интоксикации. Эти работы стали проводиться в институте в созданной в 1998 году лаборатории клинической токсикологии на базе Санкт-Петербургского центра лече-

ния отравлений и были предназначены для разработки практических рекомендаций врачам-токсикологам по диагностике и лечению наиболее распространённых бытовых отравлений (нейротропные лекарственные средства, наркотики, алкоголь и его суррогаты). В результате исследований были предложены новые подходы к диагностике и лечению критических состояний у больных в ранней фазе острых тяжёлых отравлений нейротропными ядами. Применение иммуноферментного анализа с определением титра аутоантител к субъединицам глутаматных рецепторов позволило осуществить прижизненную оценку тяжести поражения головного мозга. Применение препаратов, усиливающих доставку и утилизацию кислорода тканями (перфторана и реамбирин), при данной тяжёлой патологии способствовало сокращению длительности коматозного состояния и значительно снижало летальность. По материалам исследований для практического здравоохранения были подготовлены соответствующие пособия для врачей. Учёными института совместно с клиницистами-токсикологами Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования (МАПО) были разработаны новые методы ранней диагностики нарушений утилизации кислорода тканями, а также экспресс-методы прогнозирования исхода острых тяжёлых отравлений нейротропными ядами, защищённые 5 патентами на изобретение РФ.

Учитывая большой удельный вес алкогольных отравлений в структуре бытовых отравлений в России, в лаборатории психофармакологии начиная с конца 1990-х годов начали проводиться систематические исследования по комплексному изучению токсического действия алкогольных напитков и многокомпонентных спиртосодержащих жидкостей непивового назначения, используемых в качестве суррогатов алкоголя. Алгоритм этой оценки был изложен в методических рекомендациях «Комплексная токсикологическая оценка безопасности рецептур алкогольных напитков», утверждённых Госсанэпиднадзором РФ в 2002 году.

Несмотря на трудности с финансированием экспериментальных поисковых НИР, они продолжали проводиться в течение 90-х годов в рамках отраслевой токсикологической программы. Здесь следует указать на исследования, начатые по инициативе С. Н. Голикова и осуществлённые в дальнейшем под руководством профессоров А. Б. Космачёва и В. Б. Долго-Сабурова. Эти работы были посвящены дальнейшему изучению роли холинергических механизмов в формировании токсического процесса. Они позволили установить значение отдельных подтипов мускариновых рецепторов в развитии нейротоксических поражений экзогенного и эндогенного происхождения (отравления ФОС, судорож-

ные состояния, паркинсонизм) и открыли пути для поиска избирательных лигандов холинорецепторов, эффективно воздействующих на определённые патологические процессы.

Ещё одно важное направление исследований, в котором институт имел многолетний опыт работы и большие достижения, — разработка и внедрение специальных средств медицинской защиты и фармакотерапии отравлений, как уже говорилось, оказалось невостребованным в начале 1990-х годов по целому ряду обстоятельств. Однако уже в конце того десятилетия и, особенно, в начале 2000-х годов стало ясно, что совершенствование средств медицинской защиты и поиск эффективных и безопасных антидотов высокотоксичных химических веществ остаётся актуальной задачей, особенно в связи с развёртыванием работ по уничтожению химического оружия и возможностью использования токсичных химических веществ, включая ОВ, с террористическими и криминальными целями. Знакомство с научной литературой и встречи с зарубежными токсикологами показали, что работы по созданию и изучению эффективности новых антидотов ОВ, в частности ФОВ, в странах Запада (США, Канада, Великобритания, Германия, Израиль) не прекращались и особенно активизировались после печально известных террористических актов, совершённых в небе США 11 сентября 2001 года. Возобновление этого направления работ в России встретилось с рядом проблем. Во-первых, в бывшем СССР НИР и ОКР по созданию антидотов, разработке их лекарственных форм и дальнейшему промышленному освоению велись комплексно, часто с участием разработчиков из разных союзных республик. С распадом СССР эти связи прекратились, что привело к необходимости искать соответствующие предприятия на территории РФ для восстановления нарушенной технологической цепочки. Во-вторых, получилось так, что отдельные виды антидотов (например, реактиваторы холинэстеразы) теперь не выпускались в РФ. И наконец, в-третьих, в силу изменения формы собственности фармацевтическим предприятиям стало невыгодно выпускать антидоты, поскольку они не могли компенсировать расходы на их производство из-за ограниченного спроса на них по сравнению с другими классами лекарственных препаратов. Это привело к тому, что в середине 1990-х годов в стране сложилась ситуация, когда отсутствовало производство антидотов цианидов, раздражающих веществ, не выпускались реактиваторы холинэстеразы. В решении Коллегии Минздрава России «Медицинские проблемы химической безопасности России» от 14 сентября 1999 года указывалось: «Серьёзной проблемой является неудовлетворительное обеспечение средствами антидотной терапии лечебно-профилактических

учреждений, а также средствами для оказания помощи населению при чрезвычайных ситуациях». В таких непростых условиях в результате напряжённой работы в 2002 году было завершено внедрение оригинального высокоэффективного реактиватора холинэстеразы — карбоксима для лечения отравлений ФОС и ФОВ, разработанного в Институте токсикологии. Были утверждены Фармакопейные статьи и получены регистрационные удостоверения на субстанцию и лекарственную форму препарата. Карбоксим был разрешён для медицинского применения и промышленного выпуска, что явилось особенно актуальным, поскольку на тот период реактиваторы холинэстеразы в РФ не производились.

В следующем, 2003 году были завершены работы по внедрению также созданного в Институте токсикологии антидота само- и взаимопомощи пеликсима, применяемого при отравлениях ФОВ. Институт принял непосредственное участие в разработке нормативной документации (Фармакопейной статьи), проведении доклинических и клинических испытаний препарата. На основании этих разработок было получено регистрационное удостоверение и разрешение на медицинское применение и промышленный выпуск пеликсима. В настоящее время разработаны и освоены промышленные регламенты производства субстанций и готовых лекарственных форм этих препаратов на отечественных фармпредприятиях. Если учесть, что с участием института в 1999 году было осуществлено внедрение профилактического антидота ФОВ — П-10М, то можно сказать, что учёные института явились разработчиками нового поколения отечественных антидотов высокотоксичных фосфорорганических соединений, превосходящих по своей лечебной эффективности зарубежные аналоги. Федеральным управлением «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ в 2000 году были утверждены «Методические рекомендации по применению антидотов фосфорорганических веществ для оказания медицинской помощи персоналу объектов по уничтожению химического оружия», авторами которых являлись учёные Института токсикологии и сотрудники Медбиоэкстрема. В работе по внедрению антидотов нового поколения участвовал большой коллектив сотрудников института: химики (синтетики, аналитики, технологи), токсикологи, биохимики, патоморфологи и др. Необходимо отметить большой вклад в практическое внедрение научных разработок института сотрудников химико-фармацевтической лаборатории (заведующий И. Н. Сомин) и лаборатории прикладной фармакологии и токсикологии (заведующий С. П. Нечипоренко).

В 2002 году на снабжение МО РФ был принят индивидуальный противохимический пакет (ИПП-11) — средство защиты и дегазации кож-

ных покровов от ОВ, явившийся результатом многолетнего творческого содружества токсикологов и химиков института (Р. К. Глушков, Г. В. Рутковский, В. К. Сибиряков и др.).

Поскольку работы по созданию и внедрению новых антидотов ОВ и средств медицинской защиты имеют всероссийский уровень внедрения, они проводились по госзаказам (госконтрактам), где в качестве заказчиков выступали ФУ «Медбиоэкстрем» (ныне ФМБА России), предприятия, подведомственные ФМБА, ГВМУ МО РФ, Министерство промышленности и торговли РФ и др. в рамках целевых федеральных программ, в частности программы «Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации».

В последнее десятилетие научная база и кадровый потенциал позволили расширить сферу научно-практических задач, решаемых в институте. Помимо основных научных подразделений в институте были образованы 3 испытательных центра (по испытанию токсикологической безопасности газового оружия, медицинских изделий, алкогольной продукции) и 1 испытательная лаборатория продуктов питания и объектов окружающей среды, аккредитованные Госстандартом РФ и Госсанэпидслужбой Министерства здравоохранения РФ. Включение института в перечень организаций и учреждений Минздрава России, осуществляющих доклинические исследования лекарственных средств, позволило сотрудникам лабораторий прикладной токсикологии и фармакологии и лекарственной токсикологии проводить работы по доклинической оценке оригинальных препаратов, дженериков и биологически активных добавок (БАД).

На данном этапе жизни института, несмотря на возникшие перед ним проблемы, продолжалась подготовка специалистов высшей квалификации. В 1994 году приказом ВАК в институте был создан Диссертационный совет, которому было дано право принимать к защите докторские и кандидатские диссертации по специальностям токсикология и фармакология по медицинским и биологическим наукам (учёный секретарь совета Т. Н. Саватеева). В трудные 1990-е годы докторские диссертации защитили сотрудники института: А. Н. Петров, С. П. Нечипоренко, Т. Н. Саватеева, А. Б. Космачёв, Г. В. Рутковский, П. П. Якуцени, С. С. Лосев, В. К. Козлов.

Свидетельством признания организационного потенциала и научного авторитета института явилось привлечение его в качестве учредителя важнейших научных мероприятий в области токсикологии последних двух десятилетий. К ним следует отнести: Всероссийскую учредительную конференцию «Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии» (1995 г.); 1-й съезд токсикологов России (1998 г.), Все-

российскую научную конференцию «Медицинские аспекты обеспечения радиационной и химической безопасности» (2001 г.), 2-й съезд токсикологов России (2003 г.), Российскую научную конференцию «Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты» (2004 г).

Как головное учреждение секции по токсикологии институт участвовал в подготовке заседаний Учёного совета Минздрава России «Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии» в 1997 году и коллегии Минздрава России «Медицинские проблемы химической безопасности России» в 1999 году. На заседании Учёного совета МЗ РФ директор института А. Н. Петров выступил в качестве основного докладчика, а на заседании коллегии вместе с руководителем Российского регистра потенциально опасных химических и биологических веществ Б. А. Курляндским — в качестве содокладчика. По итогам коллегии было принято развёрнутое решение, определившее основные стратегические направления в деятельности органов и учреждений здравоохранения и Госсанэпиднадзора, научных организаций в области медицинского обеспечения химической безопасности населения страны на ближайшее десятилетие.

С 1993 года Институт токсикологии стал координировать научные исследования по токсикологии в стране, поскольку приказом Российской академии медицинских наук, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации был определён головным учреждением Межведомственного научного совета по токсикологии. В состав совета вошли ведущие учёные страны по направлениям клинической, профилактической и экспериментальной токсикологии. Председателем совета был утверждён директор Института токсикологии. На одном из первых заседаний совета, прошедшем в Санкт-Петербурге 1 февраля 1994 года, членом совета академиком РАМН Л. А. Тиуновым был сделан блестящий доклад «О генеральной концепции решения приоритетных проблем токсикологии», многие положения которого не утратили своего значения и сегодня. Леонид Андреевич, в частности, говорил о необходимости интеграции токсикологических сил страны, независимо от направлений и ведомств, в которых они работают, о важности фундаментальных исследований как основы развития токсикологии. Интенсификация фундаментальных исследований, с его точки зрения, может быть осуществлена Межведомственным советом путём формирования комплексных НИР и других прогрессивных форм организации научного труда для рационального использования потенциала токсико-

логов России. В обсуждении с интересными предложениями выступили присутствовавшие на заседании члены совета: академики РАМН С. Н. Голиков, Е. А. Лужников, Г. А. Софронов, В. А. Тутельян, чл.-корр. РАМН И. В. Саноцкий, профессора В. А. Филов, Г. А. Ливанов, С. А. Куценко, С. П. Нечипоренко. Впоследствии Межведомственный совет перетверждался в 1998 и 2003 годах. В соответствии с приказом РАМН и Минздрава России 2003 года он носит название «Научный совет по токсикологии». В состав совета входят четыре проблемные комиссии: по общей и экспериментальной токсикологии (председатель академик РАМН Г. А. Софронов); по клинической токсикологии (председатель главный токсиколог Минздравсоцразвития России доцент Ю. Н. Остапенко); по профилактической токсикологии (председатель академик РАМН В. Н. Ракитский) и по военной и экстремальной токсикологии (председатель главный токсиколог МО РФ профессор А. Н. Гребенюк). Подобная структура совета позволяет интегрировать достижения различных направлений токсикологической науки, определять приоритетные проблемы развития прикладных и фундаментальных научных исследований, направленных на разработку систем, средств и методов профилактики, диагностики и лечения химически обусловленных заболеваний в интересах обеспечения химической безопасности населения России.

Отличительной особенностью описываемого этапа явилось развитие международных связей учёных института с учёными других стран. В 1991 году Институт токсикологии посетил директор Словацкого института профилактической медицины доктор Томаш Трнвец. Он высоко оценил научный уровень исследователей нашего института и пригласил Ю. А. Любимова и П. П. Якуцени в Братиславу провести совместные исследования и обучающие семинары по иммунотоксикологии и молекулярному моделированию фармакодинамических процессов. Визиты наших сотрудников в Словакию прошли успешно. В начале 1990-х годов сотрудники института стали выезжать за рубеж для участия в конференциях и съездах: 2-й Международный конгресс по токсикологии, Рим, 1992 год (Т. Н. Саватеева); 5-й съезд токсикологов Польши, Краков, 1993 год (А. Н. Петров, М. К. Шевчук).

В 1999 году при поддержке Агентства по международному развитию и Центра по контролю за заболеваемостью (США) в Санкт-Петербурге был проведён семинар с участием американских учёных «Свинец и здоровье детей». Сотрудники института М. Б. Соболев, Т. М. Иванова, А. С. Иванова, К. В. Сизова и др. принимали активное участие в его подготовке и организации работы. Участники семинара получили ценную информацию и практические навыки о методах биомониторинга

этого токсиканта, обменялись сообщениями о лечебно-профилактических мероприятиях при свинцовой интоксикации.

С 2001 года по настоящее время сотрудник института Н. В. Томилин по международным грантам и гранту РФФИ проводит исследования, направленные на изучение молекулярных механизмов эндоцитоза в нервных синапсах в лаборатории транспорта мембран в нервных клетках (Каролинский институт, Стокгольм, Швеция).

Ряд совместных проектов института был осуществлён при поддержке Международного научно-технического центра. В 2003 году И. А. Шабунова представляла институт на международной конференции «ВЮ-2003». В том же году С. П. Нечипоренко, А. Н. Петров приняли участие и выступили с докладами на Североамериканском конгрессе по клинической токсикологии, Чикаго, США. В 2004 году в г. Пушкине (Царское Село) было проведено совместное российско-американское рабочее совещание «Антидоты высокотоксичных химических соединений», на котором с коллегами из США обсуждались фундаментальные и прикладные аспекты антидотной терапии. С российской стороны представителями Института токсикологии и Военно-медицинской академии были представлены доклады об антидотах органофосфатов, антихолинергических соединений и оксида углерода. Американские коллеги представили сообщения о современных методах антидотной терапии отравлений цианидами и спиртами. Были обсуждены вопросы о требованиях к антидотам потенциальных химических агентов, используемых с целью химического терроризма. В 2006 году в г. Пушкине (Царское Село) был проведён российско-канадский семинар «Анализ токсичных веществ». Организаторами семинара явились Институт токсикологии, МНТЦ, Программа Глобального партнёрства Министерства иностранных дел и международной торговли правительства Канады. В ходе семинара были заслушаны и обсуждены канадские и российские доклады по темам:

- химико-аналитические подходы к анализу токсических загрязнений объектов окружающей среды;
- химические и биологические технологии элиминации токсичных объектов окружающей среды.

Основным результатом проведённых рабочих совещаний и семинаров стал обмен научной информацией между токсикологами России, США и Канады. Учёные института в ходе личного общения смогли получить представление об основных тенденциях развития научных исследований в западных странах, связанных с методологией и методами анализа токсичных веществ и поиском новых эффективных путей профилактики и лечения отравлений.

Сотрудники института приняли участие в нескольких профессиональных тренингах по надлежащей лабораторной практике (GLP). В 2004 году в Ирландии (г. Гэлвей) прошёл семинар, посвящённый обучению основам GLP, организованный международной компанией Helm Global Group. В 2005–2006 годах МНГЦ провёл серию тренингов для российских исследователей по организации работы в соответствии с требованиями GLP в нескольких городах США (Индиана, Мичиган, Медисон, Орlando, Мемфис) в исследовательских центрах компаний Eli Lilly, MPI Research, Charles Rivers. Силами Helm Global Group семинары и тренинги по внедрению системы контроля качества в доклинических исследованиях и по работе с лабораторными животными, свободными от патогенной флоры (SPF), были проведены в России (Пущино-на-Оке). В результате 11 сотрудников института, участвовавших в этих мероприятиях, успешно прошли международную аттестацию и получили сертификаты по надлежащей лабораторной практике (GLP). Следует сказать, что внедрение принципов GLP необходимо для гармонизации отечественных методов доклинических исследований (в том числе и токсикологических) с общепринятыми международными нормами и стандартами. В этом плане в институте помимо подготовки сертифицированных специалистов была разработана соответствующая организационная структура: созданы отдел обеспечения качества, архив, учреждена комиссия по биоэтике, подготовлена система стандартных операционных процедур.

Оценивая в целом этап с 1992 по 2004 год, можно сказать, что он был весьма сложным и неоднозначным для института. Начальный его период можно обозначить как борьбу за выживание, сохранение ядра научного коллектива. К сожалению, он не обошёлся без потерь: многие сотрудники покинули институт в начале 1990-х годов. Кроме того, в силу невостребованности ряда традиционных тематик руководству института пришлось пойти на закрытие нескольких лабораторий с переводом их сотрудников в другие научные подразделения, с тем чтобы не потерять уникальных специалистов и при необходимости возобновить остановленные исследования. Следующий период для института как головного учреждения Минздрава России характерен поиском и освоением новых направлений работ в интересах практического здравоохранения и медицинского обеспечения химической безопасности населения России. Получили своё развитие исследования по разработке современных технологий диагностики и лечения бытовых отравлений, обоснованию принципов и методов определения экотоксикантов органического и неорганического происхождения в объектах окружающей среды и биосредах человека,

изучению токсических эффектов различных классов химических веществ на население и способов их коррекции. В институте появились новые подразделения, связанные с клинической токсикологией, осваивались высокочувствительные химико-аналитические методы и методы альтернативной токсикологии. Таким образом, научный коллектив института продемонстрировал, что, опираясь на научные традиции, связанные с изучением механизмов токсичности и теоретических основ воздействия на токсический процесс, возможно успешное решение широкого круга фундаментальных и прикладных проблем медицинской токсикологии.

На этом в историческом очерке можно было бы поставить точку. Но... В соответствии с Указом Президента Российской Федерации № 314 от 09.03.2004 года «О системе и структуре федеральных органов исполнительной власти» Министерство здравоохранения РФ преобразовывалось в Министерство здравоохранения и социального развития РФ и передавало подчинённые ему научно-исследовательские учреждения во вновь созданные федеральные агентства. И снова, уже в который раз, встал вопрос о ведомственном подчинении института. Правда, на этот раз этот вопрос решился достаточно оперативно, но об этом в «Дне сегодняшнем».

ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

Л. А. Муковский, В. К. Сибиряков, Н. В. Лапина

Лаборатория организована в год основания института (1935). Первым заведующим лабораторией был назначен А. М. Васильев. В предвоенные годы было выполнено 16 научно-исследовательских работ по токсикологии современных на то время боевых отравляющих веществ (БОВ). Основное внимание было уделено токсикологии иприта и дифосгена.

Во время войны, как и весь институт, лаборатория не работала и была вновь открыта в 1945 году, заведующим лабораторией был назначен профессор Г. А. Медникян. Началось фактическое возрождение коллектива. Штат лаборатории на этот момент состоял из старшего научного сотрудника, научного сотрудника, лаборанта, препаратора и санитарки. Вскоре по рекомендации профессора В. М. Карасика заведующей лабораторией была назначена доктор медицинских наук В. Е. Шелоханова, которая возглавляла коллектив до 1967 года. В 1967 году на должность заведующего лабораторией был избран по конкурсу доктор медицинских наук С. И. Локтионов — старший научный сотрудник лаборатории фармакологии института. К этому времени существенно увеличился штат лаборатории, улучшилось её материально-техническое вооружение, научный коллектив был привлечён к систематической разработке тематики по токсикологии фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ). Для реализации новой тематики ввиду чрезвычайно высокой токсичности ФОВ и, следовательно, опасности работ потребовался полный пересмотр правил техники безопасности (ТБ) и совершенствования организации проводимых лабораторией экспериментальных исследований.

На первых этапах работ с ФОВ проводились исследования с диизопропилфторфосфатом (ДФФ) и табуном, а в дальнейшем — с веществами типа зарина, зомана и веществом типа VX.

Анализируя итоги научной деятельности лаборатории токсикологии за прошедшие годы, необходимо отметить, во-первых, широкий фронт научных исследований по изучению механизма токсического действия ФОВ; во-вторых, проведение исследований по фармакологии различных антагонистов высокотоксичных ядов с антихолинэстеразным механизмом действия и, в-третьих, исследование эффективности средств антидотной терапии отравлений ФОВ.

Результаты исследования позволили получить развёрнутую токсикометрическую характеристику ФОВ, выявить особенности клиники ин-

токсикации у животных разных видов при различном пути поступления этих токсикантов в организм, данные о действии малых доз и концентраций ФОВ, изучить кумулятивную способность ФОВ, выяснить некоторые стороны патогенеза интоксикации и механизма токсического действия этих ядов.

Первая работа, в которой были обобщены данные лаборатории по токсикологии 4 фосфорорганических веществ (табун, зарин, ДФФ и ДФА), опубликована В. Е. Шелохановой в 1956 г. Подробная токсикологическая характеристика зомана была представлена С. И. Локтионовым в 1959 г. Позднее аспирантами и сотрудниками лаборатории были проведены исследования по изучению особенностей механизма токсического действия вещества типа VX (1967–1990 гг.). В этих работах приводятся подробные данные по определению острой токсичности вещества VX при ингаляционной, накожной, перокулярной, внутривенной, внутримышечной и энтеральной аппликациях, а также по оценке влияния исследуемого токсиканта на функцию физиологических систем и органов подопытных животных.

В 1955 г. в лаборатории токсикологии С. Н. Голиковым была завершена работа над докторской диссертацией, посвящённой теоретическому обоснованию изыскания антидотов ФОВ среди центральных холинотиков. Таким образом, лаборатория внесла весомый вклад в исследования по изысканию антидотов ФОВ (циклозил и др.), проводившиеся в институте на протяжении многих лет.

Ряд специальных исследований был посвящён выяснению особенностей действия фосфорорганических ядов при накожной, пероральной и ингаляционной аппликациях. Так, в работе С. И. Локтионова и соавторов была дана характеристика острой токсичности зомана при поступлении в организм животных (кошки) через кожные покровы. Вопросы кожно-резорбтивного действия ФОВ подробно рассмотрены в работах В. Е. Шелохановой, К. С. Екшибарова, Р. В. Королёва, В. А. Новикова (1966–1969 гг.). Особенности хронической пероральной интоксикации высокотоксичными ФОВ подробно изложены в трудах Т. Н. Пантелеймоновой, В. С. Иличкина (1962–1969 гг.). Токсикология ингаляционных отравлений ФОВ была обобщена в работах К. С. Гавриленко (1964) и В. Е. Шелохановой (1968).

Важным направлением исследований лаборатории являлись работы в области создания средств защиты кожных покровов от кожно-резорбтивного действия ФОВ и поражающего действия иприта. На протяжении всего послевоенного периода лаборатория принимала самое активное участие в разработке полидегазирующих и защитных рецептур (совмест-

но с отделом химии Института токсикологии). Ведущими сотрудниками лаборатории был внесён весомый вклад в создание табельных полидегазирующих рецептур № 16 и 21, применяемых при поражении кожных покровов ФОВ, дегазирующей рецептуры для населения, рецептуры Ланглик и других эффективных табельных дегазирующих рецептур (В. К. Сибиряков, К. С. Гавриленко, Б. Б. Матвеев, В. И. Латунина).

В лаборатории систематически проводились экспериментальные исследования, направленные на выяснение особенностей действия ФОВ на различные физиологические системы и органы. В частности, было всесторонне изучено миотическое действие ФОВ (В. Е. Шелоханова, О. А. Майорова, С. И. Локтионов, Л. А. Муковский). Согласно полученным данным, наиболее чувствительным к исследуемым ФОВ оказался глаз человека, второе место по чувствительности занимает глаз кошки, наименее чувствителен глаз кролика.

Целый ряд исследований лаборатории посвящён определению пороговых доз ФОВ при разных аппликациях (С. И. Локтионов, Т. Н. Пантелеймонова, К. С. Гавриленко, В. Е. Шелоханова, Н. Е. Селькова). Полученные авторами данные о недействующих и минимально действующих количествах этих ФОВ представляют несомненную ценность для специалистов по нормированию. Кроме того, знание пороговых доз ядов этой группы помогает глубже оценить опасность, которую они представляют для человека, и выявить наиболее чувствительные звенья в механизме гомеостаза в условиях действия ФОВ.

В исследованиях Н. Е. Сельковой была всесторонне проанализирована функция печени в условиях острых и подострых отравлений разными представителями ФОВ. Материалы составили основу докторской диссертации автора (1973 г.).

Важное место в работах лаборатории занимают исследования по оценке кумулятивной способности ФОВ. В работах сотрудников и аспирантов лаборатории (В. Е. Шелоханова, С. И. Локтионов, К. С. Гавриленко, Т. Н. Пантелеймонова, В. С. Иличкин) дана всесторонняя характеристика способности к кумуляции табуна, ДФФ, зарина, зомана, вещества VX. Полученные материалы достаточно полно освещают течение подострой и хронической интоксикации этими ядами при различных аппликациях у животных разных видов и позволяют оценить опасность повторных воздействий этих веществ в малых дозах.

В начале 50-х годов были впервые проведены исследования по выяснению влияния ФОВ и впервые появившихся тогда центральных холинолитиков на ЦНС животных. Для изучения этого использовался метод условных рефлексов. Плодотворные исследования в этом направлении

провела в лаборатории токсикологии А. Т. Селиванова. Впервые в нашей стране была дана подробная характеристика влияния на ВНД белых крыс и собак зарина, а также центральных холинолитиков — сафоленов, синтезированных в Институте токсикологии профессором С. Г. Кузнецовым и его сотрудниками. При этом А. Т. Селивановой был установлен факт наличия чёткого антагонизма в действии на ЦНС между антихолинэстеразными ядами и центральными М-холинолитиками. С помощью методики условных рефлексов А. Т. Селиванова подробно охарактеризовала побочное действие ряда антидотов ФОВ и выявила зависимость между выраженностью центрального М-холинолитического действия препаратов и их влиянием на высшие функции ЦНС.

В процессе изучения токсикологии ФОВ в лаборатории уделялось внимание вопросам патогенеза интоксикации и механизма токсического действия этих токсикантов. В плане самостоятельных биохимических исследований с самого начала работы с ФОВ в лаборатории были налажены методы определения активности АХЭ. С 1958 г. в лаборатории началось применение методов раздельного определения активности этого фермента в плазме и в эритроцитах. Использование данной методики в опытах с зоманом позволило установить, что при отравлениях ФОВ фермент ацетилхолинэстеразы эритроцитов угнетается в значительно большей степени, нежели фермент плазмы. В лаборатории впервые был выявлен феномен практически полного угнетения активности фермента АХЭ эритроцитов у животных, которым ежедневно на протяжении длительного времени вводили зоман. Вместе с тем было показано, что активность фермента в плазме крови при этом остаётся на достаточно высоком уровне.

Большое внимание в исследовательской деятельности лаборатории уделялось изучению вопросов влияния ФОВ на биоэлектрическую активность мозга, их способности вызывать бронхоспазм и блок нервно-мышечной передачи, изменению у животных, отравленных ФОВ, различных ответных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания (С. И. Локтионов, К. С. Екшибаров, В. И. Кулешов, Е. П. Жабко, Е. Е. Лесиовская, С. И. Кузнецов, Р. И. Глухова, В. В. Рыков). Не дублируя работы других подразделений, в частности в области экспериментальной терапии острых отравлений ФОВ, токсикологи внесли свой скромный вклад в разработку этой сложной проблемы.

В первую очередь в лаборатории была проведена апробация средств антидотной терапии при тяжёлых поражениях ФОВ. В частности, была дана оценка лечебной эффективности средств антидотной терапии при тяжёлых кожно-резорбтивных поражениях животных ФОВ (В. И. Латунина). В лаборатории по существу впервые была охарактеризована

совместная эффективность табельных антидотов ФОВ и полидегазирующих рецептур при перкутанных поражениях веществом VX (А. В. Нестеренко) и зоманом (М. В. Марченко).

На базе рецептуры «Ланглик» совместно с организациями-соисполнителями и при участии группы сотрудников лаборатории под руководством В. К. Сибирякова был создан ИПП-10 (металлический баллончик с рецептурой), который в 1987 году был принят на снабжение Вооружённых сил. В последующие годы были проведены работы по созданию ИПП пленочно-тампонного типа, и в 2002 году на снабжение был принят пакет ИПП-11 «Ланглик». Этот пакет представляет набор запаянных полиэтиленовых конвертов, в которых находятся тампоны, пропитанные рецептурой «Ланглик». Специалисты лаборатории приняли участие в организации и проведении медико-эксплуатационных и государственных испытаний пакета ИПП-11. Новый пакет по сравнению с ИПП-10 оказался более удобным, экономичным и по ряду показателей более эффективным в отношении ОВ.

С начала 1990-х годов в лаборатории токсикологии проводились работы по моделированию в эксперименте на животных хронических интоксикаций катионами тяжёлых металлов (свинец, ртуть и кадмий) и оценке возможности и эффективности применения с детоксицирующей целью энтеросорбентов природного происхождения.

Накопленный экспериментальный материал был использован при выполнении отраслевой научно-исследовательской программы «Патогенез и молекулярные механизмы экзогенных интоксикаций. Разработка средств и методов диагностики и лечения отравлений». Так, совместно со специалистами лабораторий института № 2 и 9 в период 2000–2005 гг. проводились экспериментальные исследования по созданию стандартного образца предприятия (СОП) состава свинца в крови на основе крови крыс и донорской крови человека, лиофилизации полученной крови и физико-химическому анализу этой крови. В результате проведенной НИР, которая была завершена в 2005 г., получена опытная партия СОП состава свинца в крови в виде двух флаконов с лиофилизированной кровью. Разработана также необходимая для СОП научно-техническая документация (НТД) в виде медико-технических требований, лабораторного регламента и инструкции по применению. Опытная партия СОП успешно прошла межлабораторные испытания.

В 2006–2008 гг. в итоге исследований, проведенных по аналогии с созданием СОП состава свинца в крови, была разработана НТД на СОП состава ртути в крови и получена опытная партия образцов этих СОП, которая также успешно прошла межлабораторные испытания. На

разработанный СОП состава ртути в крови получены 2 положительных отзыва из Центра биотической медицины (Москва) и из ООО «Люмекс» (Санкт-Петербург).

В 2008 г. в результате проведенных исследований и на основе результатов разработки СОП состава свинца в крови подготовлена НТД на ГСО состава крови, содержащей свинец, и получен Сертификат Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии № 3741 об утверждении типа ГСО, который внесен в Государственный реестр с регистрационным номером: ГСО 9104-2008. ГСО допущен к применению в Российской Федерации. Таким образом, впервые в Российской Федерации создан отечественный ГСО состава крови, содержащей токсичный металл.

С 2009 г. специалисты лаборатории совместно со специалистами лабораторий №2 и 3 участвуют в выполнении госбюджетной НИР «Экспериментальное обоснование технологии получения мультиэлементного образца крови с заданными концентрациями свинца, ртути и кадмия». Данная НИР будет завершена созданием лабораторного регламента по технологии получения крови лабораторных животных с заданным содержанием свинца, ртути и кадмия для разработки мультиэлементного стандартного образца крови.

Кроме того, в рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 гг.)» по заказу Федерального медико-биологического агентства лаборатория токсикологии совместно со специалистами лабораторий № 2 и 3 с 2009 г. участвует в выполнении НИР «Разработка государственных стандартных образцов состава крови, содержащей ртуть и кадмий» и НИР «Разработка государственного стандартного образца состава донорской крови человека, содержащей фоновые уровни алюминия, висмута, кадмия, марганца, меди, никеля, ртути, свинца, таллия, хрома, цинка и других металлов». Итогом выполнения перечисленных НИР явится разработка трех государственных стандартных образцов крови, содержащих ртуть, кадмий и фоновые уровни ряда токсичных металлов.

Исследования безопасности изделий медицинского назначения и медицинской техники в лаборатории проводятся с начала 90-х годов. Учитывая накопленный опыт работ в данном направлении исследований, в 1996 г. в институте на базе лаборатории токсикологии с участием специалистов других подразделений института был создан Испытательный токсикологический центр медицинских изделий (ИТЦМИ), аккредитованный в 1997 г. Госстандартом России. В 1999 г. ИТЦМИ был аккреди-

тован Минздравом России. В последующие годы испытательный центр успешно проходил аккредитацию на новый срок. В настоящее время испытательный центр аккредитован Федеральным агентством по техническому регулированию метрологии (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.21 ИМ 16) и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Свидетельство № ФС 14-ПТИ-05). В феврале 2010 г. ИТЦМИ успешно прошел аккредитацию в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии на новый пятилетний срок (Аттестат аккредитации № РОСС RU.0001.21 ИМ 16 от 27 февраля 2010 г.).

В области аккредитации ИТЦМИ предусмотрены испытания широкого перечня изделий медицинского назначения и медицинской техники. В ходе этих испытаний в соответствии с нормативными документами проводятся исследования: острой, подострой и субхронической токсичности; цитотоксичности, раздражающего действия с помощью накожного, внутрикожного и глазного ирритационных тестов; гемолитического и сенсибилизирующего действия; пирогенности; стерильности; действия при имплантации; санитарно-химические исследования и др. В указанный период деятельности ИТЦМИ проведены испытания более 1000 изделий медицинского назначения и медицинской техники с целью регистрации в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и сертификации в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии. Так, в 2009 г. в целях регистрации медицинских изделий в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в центре были проведены санитарно-химические и токсикологические испытания, испытания на пирогенность 43 медицинских изделий. По результатам испытаний выданы 34 заключения, устанавливающих химическую и биологическую безопасность изделий. В целях сертификации медицинских изделий в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии в центре были проведены санитарно-химические и токсикологические испытания, испытания на пирогенность 65 медицинских изделий. По результатам испытаний выданы 26 протоколов, устанавливающих химическую и биологическую безопасность медицинских изделий.

В 1990-х годах в лаборатории получило развитие новое направление, связанное с оценкой воздействия раздражающих веществ на слизистые оболочки глаз, верхних дыхательных путей и кожные покровы. Реализация Закона Российской Федерации «Об оружии» привела к распространению среди населения специальных средств самообороны, снаряжённых слезоточивыми веществами, и в 1994 г. на базе лаборатории

токсикологии был создан и аккредитован Испытательный центр газового оружия Госстандарта РФ. В последующие годы Испытательный центр неоднократно проходил аккредитацию на новый срок. В последние годы Испытательный центр института был единственным в стране, аккредитованным в данной области. В январе 2010 г. Центр успешно прошел аккредитацию в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии и готов к работе в последующие 5 лет.

За годы работы центра накоплен обширный опыт по оценке безопасности и эффективности газового оружия самообороны. Создание допустимых норм воздействия на человека поражающего фактора патронов к газовым пистолетам, револьверам, стреляющим устройствам и газовому бесствольному оружию — одно из направлений деятельности лаборатории токсикологии на сегодняшний день. Сотрудниками лаборатории в соавторстве с другими научными организациями в 1998 г. разработаны Методические указания «Медико-биологические и химико-аналитические испытания безопасности и эффективности газового оружия самообороны», действующие по сегодняшний день. В общей сложности сотрудники лаборатории приняли участие в подготовке 5 методических рекомендаций, в том числе по судебно-медицинской экспертизе и методам оказания первой помощи пострадавшим.

В 2008 г. в рамках НИР «Разработка и валидация метода идентификации и количественного определения ирритантов (хлорацетофенон, ортохлорбензилиденмалонодинитрил, дибензоксазепин, морфолид пеларгоновой кислоты, капсаициноиды олеорезина капсикум) на технологических поверхностях» совместно с лабораторией № 2 разработаны и утверждены ФМБА России Методические указания «Методика выполнения измерения массовой концентрации ортохлорбензилиден малонодинитрила (CS), хлорацетофенона (CN), дибензоксазепина (CR), капсаициноидов, морфолида пеларгоновой кислоты (МПК) в спиртовом растворе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии».

В настоящее время сотрудниками лаборатории ведется работа по совершенствованию методических подходов к разработке схем лечения поражений глаз компонентами газового оружия самообороны (НИР «Экспериментальное исследование эффективности применения официальных лекарственных препаратов при поражении глаз компонентами газового оружия самообороны с целью внесения дополнений и изменений в действующие Методические рекомендации (1995 г.)»).

Опыт, накопленный сотрудниками лаборатории и Испытательного центра газового оружия, позволяет институту принимать участие в выполнении научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ

по оценке безопасности и эффективности новых образцов газового оружия самообороны и спецсредств в рамках договоров с ведущими научно-исследовательскими и конструкторскими организациями России.

Квалифицированные кадры лаборатории готовились в основном через аспирантуру и непосредственно на рабочем месте.

В течение 1950–2008 гг. на базе лаборатории токсикологии были подготовлены:

кандидаты медицинских наук — С. И. Локтионов, К. С. Екшибаров, Н. Е. Селькова, Т. Н. Пантелеймонова, Г. Ю. Высоцкий, Р. В. Королёв, К. С. Гавриленко, З. И. Леонченко, А. В. Нестеренко, Г. К. Грушин, Л. А. Муковский, А. В. Молодякова, В. И. Латунина, В. В. Домрачева, Г. В. Лайтаренко, С. И. Кузнецов, В. Ф. Максимук, В. К. Сибиряков, В. В. Рыков, Е. Е. Лесиовская, А. С. Захарьян, Ю. А. Хрусталёва, Г. Н. Бинат, Н. В. Лапина, В. М. Панчишена;

кандидаты биологических наук — В. С. Иличкин, В. А. Новиков, Р. И. Глухова, М. В. Марченко, З. И. Хоботова;

доктора медицинских наук — С. Н. Голиков, А. Т. Селиванова, С. И. Локтионов, Н. Е. Селькова, Л. А. Муковский.

ОТДЕЛ ФАРМАКОЛОГИИ

Э. П. Зацепин

В 1956 г. в институте создается лаборатория фармакологии во главе с Сергеем Николаевичем Голиковым, преобразованная в 1979 г. в составе четырёх лабораторий в отдел.

Большой вклад в становление лаборатории внесла Антонина Андреевна Петропавловская, перешедшая в Институт токсикологии из Санитарно-гигиенического медицинского института, где преподавала фармакологию, в том числе и в годы блокады Ленинграда. Антонина Андреевна отдавала весь свой богатый педагогический и научный опыт воспитанию молодых сотрудников лаборатории.

Научная деятельность руководимого С. Н. Голиковым коллектива была направлена на решение кардинальных вопросов, стоящих перед современной фармакологией и токсикологией. Работа в лаборатории, а позже в отделе велась в нескольких направлениях: фундаментальные исследования, прикладные — поиск и внедрение в медицинскую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов, воспитание научных кадров.

Особое внимание с первых дней создания лаборатории в ней уделялось проблемам механизма действия холинергических веществ, являющихся основным компонентом антидотов ФОС и ФОВ. Это связано со стремлением создать вещества, отличающиеся преимущественным или даже избирательным влиянием на центральные или периферические холинорецепторы и в то же время лишённые побочных, нежелательных эффектов на функции организма.

В 1962 г. собственные и литературные данные были отражены в монографии С. Г. Кузнецова и С. Н. Голикова «Синтетические атропиноподобные вещества», где были сделаны фундаментальные выводы по проблемам зависимости между химическим строением и холиноблокирующей активностью холинолитиков. Анализ взаимосвязи «структура — действие» нескольких сотен холинолитиков, синтезированных в лаборатории синтеза лекарственных препаратов, позволил сделать вывод о роли различных радикалов в молекуле холинолитика в реализации холиноблокирующего эффекта. Было показано, что при всем своём разнообразии холинолитические вещества имеют некоторые общие черты в химическом строении. Прежде всего они в подавляющем большинстве содер-

жат положительно заряженную группу, называемую обычно катионной головкой. Не менее характерным признаком является наличие в молекуле холинолитиков одного или чаще двух циклических радикалов, расположенных на некотором удалении от катионной головки. Иногда один или оба циклических радикала замещены достаточно длинными алкильными радикалами. Цепь, соединяющая катионную головку и циклические радикалы, состоит обычно из 3–6 атомов, причем один, реже — два из них могут и не быть атомами углерода. Кроме того, в наиболее активных веществах содержится гидроксильная группа, связанная чаще всего с тем же углеродным атомом, с которым связаны и циклические радикалы. Во многих случаях в структуре холинолитиков можно заметить сходство с молекулой ацетилхолина или какого-либо холиномиметического вещества. Различие между ними состоит прежде всего в больших размерах молекулы холинолитика, что связано с наличием в их структуре циклических радикалов и, как правило, с более сложным строением катионной головки.

Роль стерических факторов в реализации холиноблокирующего эффекта подробно анализируется в монографии С. Н. Голикова, С. Г. Кузнецова и Э. П. Зацепина «Стереоспецифичность действия лекарственных веществ».

Обобщение обширных экспериментальных материалов позволило С. Н. Голикову и С. Г. Кузнецову разработать теорию взаимодействия М-холинолитика с холинорецептором, согласно которой молекула холинолитика, соединяясь с помощью катионной головки и циклических радикалов с соответствующими участками белковых цепей холинорецептора, хотя и разрывает естественные (ионные, водородные) связи между ними, однако не вызывает резкого изменения конформации рецепторного белка. В этом случае, в отличие от действия ацетилхолина, не будет изменения ионной проницаемости постсинаптической мембраны и ее деполяризации. Благодаря же большей прочности образовавшегося комплекса холинолитика с рецептором последний становится труднодоступным для ацетилхолина и на более или менее длительный срок выключается из механизма нервной передачи.

Разработанная в начале 1960-х годов эта теория, отражающая общие закономерности взаимодействия лиганд-рецептор, не утратила значения и в настоящее время, когда в ЦНС и в других тканях установлено наличие нескольких подтипов М-холинорецепторов. Клонирование 5 генов млекопитающих, кодирующих мускариновые рецепторы, идентификацию их молекулярной структуры следует отнести к выдающимся дости-

жениям молекулярной биологии и фармакологии последних десятилетий XX века.

Начиная с 1990-х годов прошлого столетия группой научных сотрудников института (А. Б. Космачёв, В. Б. Долго-Сабуров) под руководством С. Н. Голикова были развернуты исследования, посвящённые изучению роли гетерогенных подтипов М-холинорецепторов в патогенезе интоксикации ФОС и некоторых нейродегенеративных поражений ЦНС. При сопоставлении рецепторной селективности ряда М-холиноблокаторов *in vitro* с показателями избирательности их действия *in vivo* были определены фармакологические тесты, характеризующие взаимодействие лигандов с М1-, М2-, М3- и М4-подтипами мускариновых рецепторов. Анализ защитного действия М-холиноблокаторов при отравлениях ФОС в зависимости от их активности в установленных тестах показал, что блокада М1-рецепторов обеспечивает антидотный эффект антагонистов, а блокада М2-холинорецепторов препятствует ему. На основании вышеизложенного можно рекомендовать использование селективных М1-холиноблокаторов, обладающих центральным действием, для борьбы с интоксикацией ФОС.

Большое внимание в лаборатории (отделе) уделялось изучению влияния химических агентов на высшую нервную деятельность животных. Эти исследования были начаты в институте А. Т. Селивановой и продолжены М. А. Разумовой, Е. Г. Потапенко, Л. Г. Мутовкиной, Н. М. Трофимовым, С. И. Кременевской.

В 1975 г. выходит монография С. Н. Голикова и А. Т. Селивановой «Холинергические механизмы высшей нервной деятельности», в которой авторы рассматривали центральные нервные процессы как основное звено общей регуляции, с помощью которого можно эффективно воздействовать на функции всего организма и его отдельных систем. Оказалось, что М-холинолитики в минимальных дозах вызывали ослабление тормозного и раздражительного процессов, выражающееся в растормаживании дифференцировок, нарушении у животных пищедобывательных реакций, увеличении латентных периодов и снижении величины условных реакций (секреторных и двигательных). Безусловные реакции при этом не изменялись. Н-холинолитики не оказывали блокирующего действия на условно-рефлекторную деятельность, этим принципиально отличаясь от всех других видов центральных холинолитиков. Другие холинолитики, в зависимости от выраженности у них преимущественного воздействия на М-или Н-холинореактивные структуры, оказывали различное по силе и характеру действие на высшую нервную деятель-

ность. Эта монография явилась итогом изучения влияния холинергических веществ на ВНД.

Использование электроэнцефалографического метода позволило изучить влияние холинолитиков на внутрицентральные взаимоотношения. Практически важным оказалось установление Э. П. Зацепиным факта, что синтезированный в Институте токсикологии препарат из группы ацетиленовых аминов — педифен, являющийся антиоксидантом и блокатором центральных Н-холинергических систем, оказывал стимулирующее влияние на ретикулярную формацию среднего мозга и снимал блокирующее действие М-холинолитиков на этот отдел головного мозга. Перекликающиеся с этим данные по устранению нежелательных эффектов М-холинолитиков на ВНД собак и обезьян с помощью педифена были получены Н. М. Трофимовым. Эти работы послужили теоретическим обоснованием включения в рецептуры антидотов ФОС наряду с М-холинолитиками, антиоксидантов и Н-холиноблокаторов.

Углубленное изучение фармакологических свойств педифена позволило установить ранее неизвестный механизм блокады нейрональных Н-холинорецепторов (Э. П. Зацепин, Н. Н. Чураев). Было доказано, что блокада Н-холинорецептора происходит в результате восстановления дисульфидных связей в его белковой молекуле, восстановителем этой связи является сам Н-холиноблокатор. Типичные Н-холинолитики в отличие от восстановителей обладают высоким сродством к Н-холинорецептору, что обеспечивает специфичность их взаимодействия с рецептором, а непосредственно блокада ионного канала осуществляется за счет восстановительных свойств этих соединений.

Полученные результаты дали возможность высказать гипотезу о молекулярном механизме антагонизма между М- и Н-холинолитиками, который связан с влиянием антиоксиданта педифена на процессы перекисного окисления липидов и стабилизацией биологических мембран. Снижение педифеном скорости ПОЛ и усиления АОА при его введении на фоне дислептических эффектов М-холинолитиков вызывает изменение физико-химических свойств нейрональных мембран, которое приводит к уменьшению связывания М-холинолитика с соответствующим рецептором.

Изучение влияния большой группы холинергических веществ на ЦНС с помощью электроэнцефалографического метода позволило доказать, что их эффект реализуется через ретикулярную формацию среднего мозга.

В 1970-х годах по инициативе С. Н. Голикова были начаты исследования в новом для института направлении. Под руководством ученика

Сергея Николаевича — Г. А. Гурьянова в отделе фармакологии была создана лаборатория иммунологии, в задачи которой входило изучение иммунопатогенеза при токсических воздействиях различными ксенобиотиками и разработка новых методов иммунодиагностики и иммунотерапии. К работе в лаборатории были привлечены квалифицированные специалисты в области иммунологии — Ю. А. Любимов, В. К. Козлов. В короткие сроки были развернуты научные исследования, соответствующие самым высоким международным стандартам: были разработаны иммунофармакологические подходы к изучению лиганд-рецепторного взаимодействия, получены антитела — модуляторы фармакологических эффектов низкомолекулярных химических соединений, а также антиидиотипические антитела с фармакологической (холиноблокирующей) активностью; разработаны высокочувствительные специфические методы иммуноферментной индикации высокотоксичных веществ, отличающиеся высокой производительностью, чувствительностью, экономичностью.

Проведение фундаментальных исследований позволило сделать основополагающий вывод о том, что иммунитет к низкомолекулярным соединениям принципиально отличается от иммунитета к высокомолекулярным лигандам: вирусам, бактериям, токсинам. Так, при иммунизации животных к ФОС у них может возникнуть увеличение чувствительности к токсическому действию ксенобиотика, пролонгация токсического эффекта и изменение самой картины интоксикации.

В последние годы накопленные в лаборатории экспериментальные данные о патогенезе аутоиммунных заболеваний позволили Ю. А. Любимову, А. В. Саватееву и П. Г. Назарову разработать новые подходы к терапии судорожных состояний, в том числе эпилепсии.

Большое значение в теоретическом наследии С. Н. Голикова имеет разработанное им учение о гомеостазе. Он указывал, что для объяснения действия многочисленных химических веществ на живые системы необходима единая физиологическая концепция, в соответствии с принципами которой химический фактор должен рассматриваться как частный случай многообразных возмущающих влияний внешней среды. Такой концепцией, безусловно, является учение о гомеостазе, в соответствии с которым отравление можно рассматривать как нарушение равновесия в организме или в его функциональных системах (процессах), то есть как токсический дисгомеостаз. При этом следует учитывать, что для многих токсичных веществ, особенно нейротропных, характерно непосредственное повреждающее влияние на механизмы регуляции гомеоста-

за, что снижает резистентность организма к действию не только химических, но и других факторов окружающей среды. Коррекция нарушений гомеостаза может быть достигнута путем воздействия на различные уровни его регулирования различными фармакологическими средствами. Не подлежит сомнению, что разработка проблем общей токсикологии на основе учения о гомеостазе и адаптации будет способствовать интеграции всех направлений токсикологии и консолидации усилий специалистов, направленных на разработку эффективных мер профилактики и лечения отравлений, раннее распознавание и устранение отдаленных последствий вредного действия химических веществ.

В 1986 г. вышла монография «Общие механизмы токсического действия», написанная С. Н. Голиковым совместно с И. В. Саноцким и Л. А. Тиуновым. Представленная в книге концепция общих механизмов токсичности позволила авторам с единых методологических позиций обсуждать различные аспекты острой и хронической патологии. При этом были обобщены многочисленные факты на основе учения о гомеостазе. Обсуждены проблемы токсического стресса и материалы по терапии отравлений, построенные на основе принципов коррекции нарушения гомеостаза на различных уровнях его регуляции от молекулярного до организменного.

На основании теоретических разработок С. Н. Голиковым выдвинута концепция химиобиологии — новой обширной области знаний на стыке химии и биологии. Обоснованы предмет, задачи и методы химиобиологии как науки, объединяющей усилия фармакологии и токсикологии на общебиологической основе.

С. Н. Голиковым с коллегами показано, что детерминирующим фактором данной области знания является химико-биологическое взаимодействие, охватывающее всё многообразие форм реагирования биологических систем растительного и животного мира с ксенобиотиками, что имеет большое гносеологическое значение, так как позволяет находить общие закономерности, лежащие в основе этого взаимодействия. Выдвинутая С. Н. Голиковым концепция «общих механизмов токсического действия», согласно которой в основе химической патологии лежат нарушения гомеостаза на различных уровнях функционирования биологических систем, включая молекулярный уровень, позволяет рассматривать формирование хемогенной патологической системы как результат первичных и вторичных нарушений гомеостаза. В настоящее время концепция общих механизмов используется в клинической и профилактической токсикологии.

С первых дней образования лаборатории (а затем отдела) в ней развернулись работы по изучению влияния ксенобиотиков, и прежде всего зарина, зомана и веществ типа VX, на органы и системы организма животных, а именно: на поперечно-полосатую (А. А. Петропавловская, В. А. Печенкин, В. И. Саноцкий, И. А. Шабунова, В. А. Беляев) и гладкую мускулатуру (Т. А. Блинова, В. И. Коваленок, Т. Н. Саватеева), дыхательную систему и газовый состав крови (В. И. Саноцкий, Л. Н. Лычакова), центральную нервную систему (М. А. Разумова, И. Г. Потапенко, Л. Г. Мутовкина, С. И. Кременевская, Э. П. Зацепин), организм животных в онтогенезе (З. В. Дмитриева).

В лаборатории были проведены исследования по изучению механизма возникновения судорожного симптомокомплекса, возникающего под влиянием токсичных агентов. В опытах на мышах разных возрастных групп, от новорожденных до взрослых, было установлено, что развитие судорог совпадает с окончанием формирования ретикулярной формации головного мозга (З. В. Дмитриева). Эти данные были подтверждены в электроэнцефалографических исследованиях на животных с сечениями головного мозга на разных уровнях (Э. П. Зацепин).

Установлено, что механизм нарушений функций перечисленных выше органов и систем под влиянием ФОС связан с угнетением ацетилхолинэстеразы, были даны рекомендации по нормализации их деятельности.

По мнению С. Н. Голикова, полученные данные свидетельствуют о том, что угнетение холинэстеразы (пусковой механизм), вызванное фосфорорганическим ингибитором фермента, приводит к нарушению всего комплекса механизмов синаптического гомеостаза, включая процесс «утечки ацетилхолина», играющий важную патогенетическую роль (В. И. Саноцкий). Здесь отчетливо видно, как избирательное действие ингибитора по мере вовлечения в патологический процесс всей системы гомеостатической регуляции переходит в общий механизм токсического действия. Однако при соотнесении этого механизма с целостным организмом влияние на холинергическую систему на уровне синапса может быть представлено как избирательное. Итак, механизмы, направленные на поддержание гомеостаза, по самой природе являются общебиологическими.

В первые послевоенные годы в институте начался синтез возможных антагонистов ФОС среди холинолитиков, а позже и реактиваторов ацетилхолинэстеразы. Эти работы проводились под руководством химика-органика Сергея Георгиевича Кузнецова, который по праву может быть назван в числе ведущих специалистов в области синтеза лекарственных препаратов.

В лаборатории, а затем отделе синтеза лекарственных препаратов было синтезировано более 1000 соединений, которые прошли апробацию в лабораториях института. В лаборатории (отделе) фармакологии было исследовано несколько сотен препаратов.

Изучением холинолитиков в разные годы занимались А. П. Петропавловская, Ю. Г. Федорчук, М. А. Разумова, С. И. Локтионов, Т. А. Блинова, Э. П. Зацепин, С. М. Королёв, З. М. Дмитриева, М. И. Волкова, Г. А. Гурьянов, А. М. Васильев, Д. П. Лебедева, О. И. Добротина, Б. П. Пашкевич, В. Н. Автамонов, А. Г. Ключко, Н. Ю. Марчик, Т. А. Успенская.

Среди изученных препаратов были найдены активные антагонисты ФОВ, которые были использованы в качестве самостоятельных лечебных средств или вошли в состав антидотных рецептур.

Известно, что большинство холинолитиков обладает сравнительно кратковременным действием. Между тем получение препаратов с пролонгированным действием имеет большое значение, особенно при создании профилактических антидотных рецептур. Указанные обстоятельства явились толчком для проведения исследований по созданию холинолитиков подобного типа действия. Полученные соединения изучались в лаборатории фармакологии.

Для решения поставленной задачи были использованы различные подходы: соединение холинолитика с полимером (А. М. Васильев, Г. А. Гурьянов, Б. П. Пашкевич), создание суспензионных форм (З. В. Дмитриева).

С. Г. Кузнецов предложил оригинальный способ получения препаратов пролонгированного действия путем превращения третичных холинолитиков в четвертичные аммониевые соли с лабильной группировкой, способной к гидролитическому расщеплению в желудочно-кишечном тракте с выделением исходного соединения. Этот способ пролонгации оказался наиболее эффективным. При пероральном введении препаратов экспериментальным животным наблюдалось продление их действия с 1–2 часов до суток, а также существенно снижалась токсичность и другие побочные эффекты (Г. А. Гурьянов, А. Г. Ключко, С. М. Королёв, В. П. Герасимов).

Известно, что наряду с холиноблокаторами необходимым средством фармакотерапии отравлений ФОС являются реактиваторы холинэстеразы. В конце 1950-х годов впервые в СССР в Институте токсикологии начался систематический синтез и фармакологическое изучение препаратов, способных реактивировать холинэстеразу, ингибированную ФОС. Работы по созданию реактиваторов холинэстеразы велись в тесном кон-

такте трех лабораторий: синтеза лекарственных препаратов (И. Н. Со-мин), биохимии (В. И. Розенгарт, А. Н. Панюков, Н. С. Андросов) и фармакологии (В. И. Щеколдина, И. Г. Симонова, А. Я. Желобаева, Л. Р. Королёва, В. А. Гуркало, Л. Г. Осинняя, О. Е. Мусийчук). Логическим завершением этой работы стала разработка уникальных препаратов данной группы.

Большое внимание в институте, в том числе и в лаборатории фармакологии, уделялось внедрению в медицинскую практику лекарственных препаратов. Доведение любого соединения до клинического применения является итогом многолетней работы ряда подразделений института.

В 1962 г. был внедрен в здравоохранение реактиватор холинэстеразы дипироксим, который явился первым отечественным препаратом подобного типа действия. Использование дипироксима совместно с атропином оказалось высокоэффективным средством лечения интоксикации фосфорорганическими соединениями. Дальнейшие многолетние исследования в этой области позволили создать оригинальный, не имеющий аналогов за рубежом, единственный на сегодняшний день в России реактиватор холинэстеразы — карбоксим.

Центральный реактиватор холинэстеразы дамоксим включён в состав антидотной рецептуры.

Циклозил используется в клинике внутренних болезней как спазмолитическое средство.

Амедин нашёл применение при экстрапирамидных расстройствах, в том числе и болезни Паркинсона, а также при заикании, обусловленном ригидностью речевой и дыхательной мускулатуры.

Высокую оценку клиницистов получил хлорозил, предназначенный для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, который по силе и продолжительности лечебного эффекта превосходит атропин и метацин и не уступает современным зарубежным препаратам.

Совместно с Институтом военной медицины внедрено противосудорожное средство феназепам, а на модели болезни Альцгеймера показана перспективность применения аминостигмина при этом виде патологии.

С. Н. Голикову удалось создать научную школу, отличающуюся идейной целостностью, прогрессивностью, тесной связью с представителями различных научных направлений, которая получила широкое признание в среде отечественных фармакологов и токсикологов.

В нашей стране нет ни одного специалиста в области фармакологии и токсикологии, который не воспитывался бы на монографиях и руководствах, написанных С. Н. Голиковым.

Большое внимание С. Н. Голиковым уделялось воспитанию научных кадров. В отделе защищены 33 кандидатские диссертации, из них 21 — аспирантами, а 7 человек стали докторами наук.

Заканчивая настоящий обзор, необходимо отметить, что фундаментальные и прикладные исследования, проведённые в отделе фармакологии, сыграли и продолжают играть большую роль в развитии современной токсикологии и фармакологии.

При работе над обзором были использованы некоторые факты, приведённые в книге Альбины Тимофеевны Селивановой «Островки памяти», за что автор приносит ей глубокую благодарность.

ОТДЕЛ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

А. Н. Петров, Е. В. Семёнов

В середине 1950-х годов в фармакологии и токсикологии стало определяться новое направление, связанное с изучением психотомиметических эффектов центральных М-холинолитиков и необходимостью разработки соответствующих средств лечения и профилактики отравлений подобными соединениями. Для выполнения этих работ в 1958 году в институте была воссоздана лаборатория патофизиологии под руководством С. С. Крылова. С этого времени исследование механизмов изменения умственной работоспособности и поведенческих реакций под влиянием атропиноподобных средств на много лет стало основной задачей этой лаборатории, преобразованной в 1979 году в отдел психофармакологии. Начиная с 1960-х годов главным направлением исследований лаборатории (отдела) было изучение физиологических и биохимических механизмов действия антихолинергических соединений и на этой основе направленный поиск средств терапии интоксикаций, вызванных М-холиноблокаторами.

В 1968 году в лаборатории патофизиологии начали формироваться три основные группы: группа по разработке схемы и средств лечения отравлений М-холиноблокаторами, которую возглавил В. В. Виноградов, группа патогенеза отравлений (руководители С. С. Крылов и Е. А. Снегирёв) и группа биохимических исследований по изучению механизма действия атропиноподобных препаратов под руководством (с 1969 года) Н. Р. Елаева. В 1977 году лаборатория патофизиологии была переименована в лабораторию психофармакологии (приказ по институту № 118 от 19.10.77 г.). В составе лаборатории психофармакологии были сформированы шесть научных групп: биохимической фармакологии (руководители С. С. Крылов и Е. В. Семёнов), психофармакологии (руководитель А. Н. Петров), патофизиологии (руководитель В. В. Виноградов), биоэлектроники (руководитель П. П. Павленко), биоорганической химии (руководитель А. З. Абышев) и иммунофармакологии (руководитель С. С. Крылов, затем — с 1981 г. И. М. Поленова). В декабре 1979 года директор института В. И. Кулешов счел целесообразным преобразовать лабораторию психофармакологии в отдел психофармакологии (приказ № 135 от 10.12.79 г.) в составе трёх лабораторий: биохимической фармакологии — зав. лабораторией С. С. Крылов, с 1988 по

2008 г. — Е. В. Семёнов, психофармакологии — зав. лабораторией А. Н. Петров, патофизиологии — зав. лабораторией В. В. Виноградов.

Создание отдела психофармакологии позволило более дифференцированно продолжать изучение патогенеза, механизма биохимических процессов и течения отравлений центральными М-холиноблокаторами, производными гликолевой кислоты, и другими нейротропными препаратами, обладающими атропиноподобным действием (что, кстати, имеет большое значение для диагностики и лечения случайных интоксикаций подобными веществами), а также исследования в области разработки средств и схем лечения.

Исторически сложилось так, что при изучении фармакологической активности М-холиноблокаторов основное внимание уделялось их способности блокировать физиологические эффекты ацетилхолина и соответствующих миметиков, а также проявления стимуляции парасимпатических нервов. В то же время углубленное изучение токсического действия М-холиноблокаторов привело к выявлению эффектов, не вмещавшихся в рамки, казалось бы, твёрдо установленных, классических механизмов их действия.

Три группы признаков составляют картину интоксикации центральными М-холиноблокаторами:

первая — расстройство всех видов памяти и мышления: внимания, запоминания, логических операций, воспроизведения памяти и ассоциаций (у людей весь острый период выраженной интоксикации атропиноподобными препаратами не запоминается полностью — амнезия). Глубина нарушения памяти и мышления соответствует степени интоксикации;

вторая — расстройство двигательной сферы от угнетения двигательной активности до безудержного нецеленаправленного двигательного возбуждения при делирии, напоминающего часто хорошо заученные элементы производственной (служебной) деятельности;

третья — вегетососудистые изменения: тахикардия, одышка, гипертония, сухость слизистых, нарушения ближнего видения и аккомодации, нарушение функций кишечника и мочевыделительной системы.

Основой всех этих симптомов являются: холинергическая блокада, нарушения функционирования пресинаптических нервных окончаний и возникающий при этом «медиаторный хаос», а также расстройство координированности внутриклеточных процессов.

Блокада физиологических эффектов ареколина и пилокарпина, соответствующих эффектов ацетилхолина и ответов на раздражение парасимпатических нервов, вызываемая атропиноподобными препаратами, привела к выделению ряда веществ в группу М-холинолитиков, и все

проявления действия этих веществ стали рассматриваться как результат холинергической блокады. Однако анализ влияния М-холинолитиков на функции мозга, выполненный в лаборатории патофизиологии Института токсикологии, а также во многих других учреждениях, показал, что лишь расстройства памяти обусловлены главным образом холинергической блокадой. Иные же нарушения мыслительной деятельности, расстройства моторной активности и вегетососудистые нарушения возникают в результате других видов действия М-холинолитиков.

Второй особенностью действия М-холинолитиков является отсутствие корреляции между антиареколиновым их эффектом и влиянием на двигательную активность, что наиболее полно выявлено у крыс в работе А. М. Спринца и Н. Д. Колпинской. Кроме того, установлена существенно различная курабельность разных нарушений — симптомов, вызываемых разными М-холинолитиками, с помощью антихолинэстеразных соединений. Это также подчёркивает, что холинергическая блокада ответственна лишь за определённые, но далеко не за все признаки М-холинолитиков.

В связи с этим была разработана (Крылов С. С., Виноградов В. В., Аматуни В. Н., Спринц А. М., 1967, 1970) схема тестовых оценок состояния поведенческих и вегетоневрологических показателей, которая давала возможность судить о различных функциях организма: оценивать краткосрочную и долгосрочную память, двигательную активность, эмоциональную сферу, УР различной степени выработки и др. как в условиях воздействия одним центральным М-холиноблокатором, так и в условиях применения средств экспериментальной терапии.

При выявлении характерных симптомов психотоксического действия М-холинолитиков еще в самом начале этих исследований, то есть в 1959—1961 годах, было обращено внимание на наличие ряда признаков симпатического возбуждения: тахикардия, гипертензия, гипертермия, белый демографизм. Возник вопрос об их генезе. Первоначальным предположением было повышение симпатического тонуса при холинергической блокаде. В основу этого предположения был положен принцип «вожжей», сформулированный И. П. Павловым, а также концепция Гесса о трофо- и эрготропной системах. Было сформулировано предположение о непосредственном возбуждении М-холинолитиками симпатической нервной системы, возникшем параллельно с холинергической блокадой. Необходимо было разобраться в этих вопросах не только теории ради, но главным образом для разработки путей рациональной — патогенетической терапии интоксикаций психотомиметиками-гликолатами. Первой экспериментальной проверкой этого предположения была рабо-

та Е. А. Снегирёва. В опытах на изолированном сердце кошки он установил, что под влиянием М-холинолитиков происходит выброс норадреналина. Н-холинолитики такого действия не оказывали. Е. А. Снегирёвым было также установлено, что препараты из группы производных фенотиазина, обладающие центральным адреноблокирующим действием, а также фентоламин позволяют успешно справляться с таким грозным признаком интоксикации М-холинолитиками, каковым является психомоторное возбуждение. Одновременно вещества адреноблокирующего типа действия заметно угнетают и другие признаки симпатического возбуждения, наблюдаемые при отравлении М-холинолитиками, например тахикардию при действии пропранолола (анаприлина).

Дальнейшее развитие этих исследований было осуществлено в лаборатории Н. Р. Елаевым, М. П. Подосиновиковой, М. У. Каррыевой, А. В. Лычаковым, А. С. Ивановой, А. Н. Петровым, Е. К. Георгиановой. В их работах было установлено, что при действии М-холинолитиков, а также хинуклидинилбензилата наблюдается высвобождение как ацетилхолина, так и катехоламинов из пресинаптических нервных окончаний мозга. Этот эффект достигает максимума ко 2-му часу и постепенно заканчивается к 4–5-му часу от начала интоксикации. Однако механизм высвобождения нейромедиатора (из пресинаптических нервных окончаний) при действии М-холинолитиков оставался неизвестным.

Анализ литературных данных подсказывал, что способ хранения и высвобождения разных нейромедиаторов в пресинапсах практически идентичен. Комплексы хранения медиаторов различаются в основном нуклеотидами, вкупе с которыми хранятся медиаторы, а в механизме их высвобождения в синаптическую щель из нервных окончаний при прохождении нервного импульса определяющую роль играют ионы кальция.

В экспериментальных исследованиях Е. В. Семёнова и Г. А. Суховской было показано, что под влиянием М-холиноблокаторов в пресинаптические структуры через собственно кальциевые каналы поступает избыток ионов кальция, в результате чего происходит высвобождение нейромедиаторов из депо.

Изучение биохимических механизмов действия М-холиноблокаторов позволило наметить дополнительные пути для построения терапии интоксикаций этими препаратами. Наряду с применением обратимых ингибиторов холинэстеразы для достижения деблокады холинорецепторов наличие симпатомиметических эффектов в клинической картине интоксикации атропиноподобными соединениями поставило вопрос о поиске новых, нетрадиционных лечебных препаратов, обладающих адреноблокирующим действием. В начале 1960-х годов А. В. Ельцовым,

А. Г. Чигаревым под руководством С. Г. Кузнецова был начат синтез таких соединений из группы фенилпирролидина.

В результате фармакологического анализа «структура — действие», проведенного Н. Т. Старых, из этого ряда были отобраны препараты «Пирроксан» и «Бутироксан». В дальнейшем их фармакодинамические и фармакокинетические свойства были детально изучены Н. Т. Старых, Л. Г. Мошкаловой, Е. Н. Крутовой С. С. Лосевым и А. С. Ивановой. Бутироксан был включен в схему лечения отравлений атропиноподобными препаратами, а пирроксан рекомендован для устранения астенических состояний и резидуальных явлений острого периода интоксикаций этими соединениями.

Избыточное накопление ионов кальция в пресинаптических структурах, ведущее к высвобождению из них нейромедиаторов, поставило вопрос о целесообразности использования при отравлениях атропиноподобными соединениями, особенно при возникновении психомоторного возбуждения, антагонистов кальция.

Итоги многолетней работы возглавляемого С. С. Крыловым коллектива по токсикологии и фармакологии атропиноподобных соединений нашли свое отражение в монографии «Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты».

В начале 1970-х годов коллектив сотрудников лаборатории патофизиологии и синтеза лекарственных препаратов (С. С. Крылов, В. В. Виноградов, Н. Т. Старых, С. А. Кальнинг, В. Н. Амадуни, Л. П. Кузнецова, С. Г. Кузнецов, А. Г. Чигарев) совместно с сотрудниками смежных учреждений разработали комплексный антидот, применяемый при отравлениях атропиноподобными препаратами. В 1972 году этот препарат был разрешен к применению в медицинской практике Фармакологическим комитетом МЗ СССР. Однако при его внедрении возникли технологические трудности, связанные с производством одного из ингредиентов. В связи с этим в дальнейшем было рекомендовано вместо него использовать многократные введения галантамина.

Следует сказать, что наряду с решением важных задач, связанных с токсикологией холиноблокаторов и разработкой средств фармакотерапии интоксикаций этими соединениями, в лаборатории (отделе) велась постоянная целенаправленная работа по внедрению новых лекарственных препаратов в практику здравоохранения. Уже с начала поиска и синтеза адреноблокирующих соединений было ясно, что они могут быть востребованы клиницистами для лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным симпатическим тонусом. В конечном итоге благодаря тесному контакту фармакологов лаборатории (отдела) и пред-

ставителей клинических учреждений альфа-адреноблокатор пирроксан нашел практическое применение в клиниках внутренних и нервных болезней для лечения различных проявлений диэнцефальной патологии симпато-адреналового типа, в том числе для купирования диэнцефальных и гипертонических кризов, в клинике кожных болезней для лечения аллергодерматозов, в акушерской практике для лечения поздних токсикозов беременности, в сочетании с холинолитическими и противогистаминными препаратами для профилактики укачивания и проявления синдрома Меньера. На препарат в 1960–1970-х годах было получено 5 иностранных патентов (Англия, США, Франция, ФРГ, Швейцария) и приобретены лицензии на производство в США и Испании. Альфа-адреноблокатор бутироксан используется как средство для лечения алкогольной и опиатной абстиненции, артериальной гипертензии.

В 1990-х годах в лаборатории биохимической фармакологии значительное место занимали исследования по изучению ионных взаимоотношений в механизме действия ГАМК-литиков. В исследованиях, выполненных Е. В. Семёновым, А. М. Маловым, Н. В. Томилиным, Т. Ф. Черняк, установлено, что при введении норборнана одновременно с блокадой проницаемости хлоридных каналов в клетках головного мозга накапливается избыточное количество ионов кальция, а введение на этом фоне антагонистов ионов кальция препятствует развитию этого эффекта и купирует возникающие при введении норборнана судороги.

Начиная с 2000 года основным направлением научной деятельности лаборатории биохимической фармакологии стало изучение уровня носительства тяжёлых металлов в крови человека. Особое внимание было уделено изучению биохимических эффектов малых доз ртути. Исследования, выполненные А. М. Маловым, Т. М. Ивановой, Н. А. Елаевой, К. В. Сизовой, показали, что при содержании ртути как у экспериментальных животных, так и у человека более 7 мкг/дм³ наблюдаются нарушения функции почек и изменения целого ряда биохимических показателей: снижение числа SH-групп, количества гемоглобина эритроцитов, нарастание СОЭ, изменение активности РНК- и ДНК-аз. Полученные объективные данные позволяют сделать заключение, что концентрацию ртути в крови человека на уровне 7 мкг/дц³ можно трактовать как допустимые референтные значения.

Начиная с 1980-х годов по инициативе С. С. Крылова в отделе психофармакологии получило развитие новое направление по изучению нейрорепроективных свойств регуляторных пептидов (РП). К тому времени было накоплено большое количество убедительных данных о существовании в организме на разных структурно-функциональных уровнях

пептидных гомеостатических систем, участвующих в регуляции практически всех жизненно важных функций организма и имеющих решающее значение в реализации адаптивных компенсаторных реакций в условиях различных видов патологии, в том числе химической. Это побудило сотрудников лаборатории психофармакологии (заведующий — профессор А. Н. Петров) одноименного отдела — М. К. Шевчук, С. С. Лосева, А. В. Лычакова, Е. К. Георгианову, В. Н. Лашкова изучить возможность использования некоторых РП, их синтетических аналогов и фрагментов для лечения проявлений химических интоксикаций в эксперименте и для модификации действия традиционных лекарственных средств. Пептиды были синтезированы в Институте высокомолекулярных соединений РАН под руководством профессора Г. П. Власова и в Институте токсикологии канд. хим. наук В. Н. Лашковым.

В исследованиях на белых крысах по изучению биологической активности и их потенциальных метаболитов — С-концевых циклических дипептидов было установлено, что с His-Pro, с Leu-Gly, с Asp-Phe обладают соответственно антикаталептическим, антимнезическим и противосудорожным действием. Было сделано заключение, что использование коротких пептидов, являющихся продуктами метаболизма нативных РП и имеющих по сравнению с ними более узкий спектр активности, создает возможности селективного влияния на патологию ЦНС.

При изучении эффектов пептида нейрогипофиза аргинил-вазопрессина на некоторые виды сердечных аритмий было показано, что аргинил-вазопрессин в небольших дозах (0,01 мг/кг и менее) устраняет тахикардию, вызванную атропином, тропинбензилатом, фенамином, кетаминном, у крыс, что создает предпосылки для использования данного нейропептида для купирования аритмий сердца при интоксикации этими соединениями.

Весьма важные факты были установлены при работе с опиоидными пептидами — энкефалинами и их производными. Была выявлена способность этих РП, в особенности немодифицированных энкефалинов, в очень малых дозах заметно усиливать анальгетическое действие традиционных опиатов-наркотиков (морфина, промедола) при их совместном введении. Эти исследования открывают пути уменьшения дозы наркотика, снижения различных побочных эффектов, характерных для известных анальгетиков. В конце 1980-х годов совместно с ИВС РАН был разработан и доклинически обследован циклический серосодержащий аналог энкефалина, обладавший уникальным спектром биологических эффектов: сравнимой с морфином анальгетической активностью, антидепрессивным и стресспротективным действием. В отличие от морфина

данный аналог не угнетает дыхание и не вызывает привыкание при многократном введении. Весьма важен факт, что препарат в отличие от немодифицированных энкефалинов проявил активность при пероральном введении на модели висцеральной боли. Подобный спектр биологической активности открывает возможность использования изученного пептидного соединения как самостоятельного лекарственного средства. В то же время способность разработанного аналога потенцировать анальгетическую активность морфина создает реальную возможность его клинического применения для снижения дозы традиционных анальгетиков-опиатов и уменьшения их наркотического потенциала.

Следует сказать, что вышедшие из стен лаборатории патофизиологии, а позже отдела психофармакологии учёные в дальнейшем успешно работали как в Институте токсикологии, так и в других учреждениях. Е. А. Снегирёв был первым директором Волгоградского научно-исследовательского института гигиены, токсикологии и профпатологии Минздрава СССР, Н. Т. Старых много лет руководила отделом научно-медицинской информации нашего института, Н. Р. Елаев стал заведующим кафедрой биохимии Петрозаводского государственного университета. В. Б. Прозоровский и Л. М. Бресткина, работая в Институте военной медицины, стали лауреатами Государственной премии СССР.

С начала 1960-х годов по настоящее время сотрудниками лабораторий отдела психофармакологии было защищено 10 докторских (Е. А. Снегирёв, Н. Т. Старых, В. В. Виноградов, А. М. Спринц, Н. Р. Елаев, Е. В. Семёнов, А. Н. Петров, С. С. Лосев, А. З. Абышев, Т. Н. Саватеева-Любимова) и 22 кандидатские диссертации.

РАЗВИТИЕ ХИМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ИНСТИТУТЕ ТОКСИКОЛОГИИ

И. Н. Сомин

Историческая справка

Химические исследования в Институте токсикологии начались в небольшой — четыре сотрудника — лаборатории синтеза лекарственных препаратов.

Своим возникновением лаборатория обязана прежде всего С. В. Аничкову, по мнению которого, создание эффективных средств лечения и профилактики отравлений ОВ должно базироваться на целенаправленном поиске необходимых лекарственных веществ, осуществляемом совместными усилиями фармакологов и химиков-синтетиков. Лаборатория довольно быстро росла и крепла, пополняясь кадрами квалифицированных химиков-органиков, оснащаясь необходимым оборудованием, приборами.

С самого начала и до 1988 г. её возглавлял С. Г. Кузнецов. С 1988 по 1999 г. лабораторией заведовал С. М. Рамш. Однако вплоть до своей смерти (1994) исследованиями лаборатории руководил С. Г. Кузнецов.

По мере расширения и усложнения задач, решаемых институтом, расширялась и сфера деятельности лаборатории. Фактически ее организацией было положено начало систематических химических исследований в институте, роль которых непрерывно возрастала.

Уже первые антидоты фосфорорганических ОВ («сафолены»), созданные в институте, были основаны на веществах, полученных в лаборатории синтеза. Через 6 лет после организации лаборатория выдержала серьёзное испытание на зрелость. По заданию Минздрава СССР в чрезвычайно сжатые сроки была разработана технология получения довольно сложного по строению антидота ФОВ, принятого на снабжение Советской армии, — сафолен-31.

Эффективно помогая заводу «Фармакон», коллектив лаборатории добился быстрого освоения производства этого препарата.

Работы по синтезу лекарственных препаратов не только не сокращались, а, наоборот, расширялись, охватывая все новые группы веществ. Параллельно развернулось изучение физико-химических свойств синтезируемых препаратов, результаты которого представляли большой интерес как в практическом отношении (растворимость, гидrolитическая

устойчивость и др.), так и с теоретических позиций — для установления зависимости между строением и действием. Значительно возрос также объем работ по внедрению достижений института в практику здравоохранения.

Настало время, когда эти разнообразные задачи перестали укладываться в рамки одной лаборатории. И тогда лаборатория начала «делиться». В 1969 г. образовалась химико-технологическая лаборатория, которую возглавил Д. В. Иоффе. С 1978 г. этой лабораторией (с 1999 г. — химико-фармацевтическая лаборатория) руководил И. Н. Сомин.

С января 1978 г. начала функционировать физико-химическая лаборатория, в которой сосредоточились работы по совершенствованию рецептур для ИПП (зав. лаб. Р. К. Глушков). Обе эти лаборатории, как и оставшаяся после их отделения лаборатория синтеза лекарственных препаратов, с 1979 г. были объединены в одном отделе химии (зав. отделом С. Г. Кузнецов).

Естественно, что рост объёма и уровня химических исследований теснейшим образом связан с ростом материально-технической базы отдела, с оснащением современным оборудованием и приборами, с внедрением в повседневную практику высокоэффективных методов исследования.

Если вначале техническое оснащение лаборатории ограничивалось вакуумным насосом и двумя сушильными шкафами, то впоследствии отдел химии приобрел самое современное оборудование и приборы на сумму в несколько миллионов рублей. Если в начале пути мы мечтали об элементном анализе, то позднее в повседневной работе стали широко использоваться ИК-, ЯМР- и хромато-масс-спектрометры, газожидкостные и жидкостные хроматографы, электронно-вычислительные машины и т. д. Спектроскопическая группа лаборатории синтеза, где была сосредоточена большая часть этой сложной техники и велись уже самостоятельные исследования, в конце 1983 г. выделилась в отдельную лабораторию (зав. лаб. Ю. А. Игнатьев), связанную совместными работами не только с отделом химии, но и с рядом других лабораторий института.

Следует подчеркнуть, что рост методических возможностей химиков и научные достижения не пришли сами собой. Успех, как и всегда, определялся прежде всего людьми, их квалификацией, отношением к труду, умением коллективно, дружно решать общие задачи. В лаборатории не задерживались люди, стремившиеся лишь отбывать рабочие часы или недобросовестно относившиеся к делу; а также и неплохие специалисты, но ставившие свои личные интересы выше интересов коллектива. Зато подолгу работали и работают люди, любящие свое дело. Трудно отметить всех, но сотрудники, внесшие наибольший вклад в становление и раз-

витие синтеза и химических исследований, будут отмечены ниже в соответствующих разделах.

Перейдем теперь к рассмотрению основных направлений исследований антидотов ОВ по синтезу новых лекарственных веществ — возможных ингредиентов.

Исходя из задач, которые ставились перед институтом, поиск лекарственных препаратов осуществлялся в основном в следующих группах биологически активных веществ: 1) М-холиноблокаторы центрального действия, 2) реактиваторы фосфорилированной ХЭ, 3) обратимые ингибиторы АХЭ, 4) адренолитические средства, 5) искусственные конъюгированные антигены на основе высокомолекулярных носителей и низкомолекулярных органических соединений. В последующие годы большое внимание уделялось также изучению препаратов различного типа действия, пролонгированных путем химической модификации.

Центральные М-холиноблокаторы

Основываясь на первых представлениях о механизме действия фосфорорганических отравляющих веществ, С. В. Аничков еще в начале 1947 г. предложил вести поиск антидотов этих ОВ прежде всего среди синтетических заменителей атропина. Поэтому лаборатория в первую очередь занялась синтезом атропиноподобных (М-холинолитических) веществ. Это направление на протяжении многих лет и до настоящего времени является одним из главных при разработке и совершенствовании антидотов ФОВ. Наибольший вклад в его разработку внесли: С. Г. Кузнецов, З. И. Бобышева, Е. В. Рогинская, Н. М. Либман, Д. В. Иоффе, Г. П. Шалахонова. В результате исследовательской работы синтезировано более 700 холиноблокаторов, преимущественно не описанных в литературе.

Уже в 1947 г. были получены первые препараты, положившие начало большой серии так называемых сафолонов, — аминоалкиловые эфиры замещенных уксусных и гликолевых кислот.

Начав разработку с некоторых описанных в зарубежной литературе веществ (спазмолитин, амизил), лаборатория вскоре перешла к синтезу новых соединений, от которых ожидали более высокой холинолитической активности, особенно центральной, а также других фармакологических свойств, необходимых для терапии отравлений ФОВ. Руководящей нитью в этих поисках служило представление о наличии тесной зависимости между физиологическим действием, изучаемым фармакологами института, и химическим строением вещества. В связи с этим изучению

этой зависимости уделялось самое серьезное внимание. В частности, в целях выявления параметров, ответственных за физиологическое действие, осуществлялись систематические исследования физико-химических свойств синтезируемых веществ.

Накопившийся постепенно обширный материал по связи строения и действия в ряду М-холиноблокаторов в сочетании с результатами их физико-химических исследований позволил химикам совместно с фармакологами составить концепцию молекулярного механизма действия веществ данного типа и предложить гипотетическую модель активного участка М-холинорецептора. Эти данные были обобщены в монографии С. Г. Кузнецова и С. Н. Голикова «Атропиноподобные вещества» (1962), которая не утратила своего значения до настоящего времени. Результаты этих исследований дали возможность более целенаправленно вести поиск новых эффективных препаратов. В лаборатории был получен ряд оригинальных, весьма ценных М-холиноблокаторов из ряда аминоалкиловых эфиров.

На основе некоторых из полученных препаратов были созданы первые антитоды ФОВ как для военнослужащих, так и для гражданского населения.

Опыт конструирования препаратов в ряду аминоэфиров позволил на следующем этапе создать принципиально новую группу холинолитических веществ — амины ацетиленового ряда, и прежде всего производные аминобутинола. Обладая, подобно аминоэфирам, полярной группировкой (тройная связь), способной активировать гидроксил и непосредственно контактировать с рецептором, эти соединения выгодно отличались гидролитической устойчивостью.

Были разработаны методы синтеза и получено значительное число замещенных аминобутинолов. Эти соединения действительно оказались активными холиноблокаторами с низкой токсичностью, причем особо ценным их качеством было относительно слабое побочное влияние на высшую нервную деятельность. Такое благоприятное сочетание фармакологических свойств позволило предложить некоторые из них не только для лечения, но и для профилактики отравлений ФОВ.

Как показали фармакологические исследования, синтезированные в лаборатории ацетиленовые аминоспирты (не только аминобутинолы) наряду с М-холинолитической обладают также и значительной Н-холинолитической активностью. У их аналогов, лишенных гидроксила, последняя полностью сохраняется, тогда как антиму斯卡риновые свойства исчезают. Эти ацетиленовые амины оказались представителями весьма интересной, ранее малоизученной группы центральных Н-холиноблока-

торов, действующих избирательно на Н-холинореактивные системы. Из препаратов этого ряда можно отметить «Педифен», который, судя по данным фармакологов, обладает способностью стимулировать высшую нервную деятельность и устранять побочные действия на нее центральных М-холиноблокаторов. Соединения такого типа могут представлять определенный интерес как корректоры центральных М-холиноблокаторов.

Химические исследования не были ограничены узко направленным изучением фармакологических и антидотных свойств синтезируемых препаратов. Значительный интерес представляла возможность расширения сферы применения оригинальных препаратов. Благодаря углубленному изучению совместно с биохимиками и фармакологами холинблокирующих свойств ацетиленовых аминоспиртов по отношению к разным подтипам М-холинорецепторов (А. Б. Космачев и др.) был выявлен ряд препаратов с выраженным антипаркинсоническим действием. Наиболее интересный из них — пентифин превосходит по многим показателям такие известные паркинсоники, как циклодол, норакин, амизил и др.

Реактиваторы фосфорилированной холинэстеразы

С 1960 г. в лаборатории были развернуты систематические исследования в области синтеза реактиваторов ХЭ, ингибированной ФОВ (И. Н. Солин, В. И. Лантвоев, А. С. Петров, Н. И. Шапранова, Э. А. Германгуз, Л. Н. Захаров, Г. В. Кизимова, Т. Н. Гаврилова). Значительный вклад в физико-химические исследования реактиваторов внесли А. Я. Беспалов и А. Г. Иваненко. К данному периоду за рубежом уже были найдены эффективные препараты этого типа — 2-ПАМ (пралидоксим), ТМБ-4 (дипироксим), относящиеся к классу моно- и бис-четвертичных ониевого производных пиридин-2- и -4-альдоксимов. Было показано, что 2-ПАМ и, особенно, ТМБ-4 обладают выраженной лечебной эффективностью и существенно потенцируют антидотное действие холинблокаторов.

Вместе с тем эти препараты, а также их аналоги, созданные в ФРГ в 1960—1970-х гг. (токсогонин, HS-3, HS-6, HI-6 и др.), практически не проникают в ЦНС и быстро выводятся из организма; их антидотное действие недостаточно универсально по отношению к различным табельным ОВ.

В качестве основы для конструирования препаратов, сочетающих высокую специфическую активность и способность проникать в ЦНС, на-

ми, в отличие от зарубежных исследователей, была избрана структура аминозамещенного α -оксоальдоксима. Сочетание в одной молекуле достаточно кислой оксимной группы, присущей α -оксоальдоксима, и одной или нескольких некваaternизованных высокоосновных аминогрупп должно было обеспечить существование в водных растворах сложного равновесия ионных форм препарата. Можно было предположить, что неионизированные формы реактиваторов такой структуры будут легко преодолевать мембранные барьеры и обеспечивать транспорт препарата в ЦНС, а цвиттерионные и триполярные формы, как и аналогичные кваaternизованные формы пиридиниевых альдоксимов, будут осуществлять процесс реактивации. Таким образом, задача заключалась в поиске структур, образующих достаточное содержание в физиологических условиях транспортных и активных форм. Последние должны обеспечивать комплементарность по отношению к фосфорилированной ХЭ и иметь благоприятный уровень липофильности структурных элементов молекулы. Принципиально важное требование к синтезируемым препаратам — стабильность в водных растворах для приготовления инъекционных лекарственных форм.

В результате многолетней работы получены две группы реактиваторов, обладающих центральным действием, — аминозамещенные производные оксиминоуксусной кислоты (ОУК) и α -оксоалканальдоксимов.

В ходе исследований разработаны разнообразные методы синтеза этих не известных ранее полифункциональных альдоксимов и их многочисленных полупродуктов, установлена конфигурационная индивидуальность, определены конформационные особенности α -оксоальдоксимного фрагмента.

Из-за малой гидролитической стабильности эфиров ОУК основное внимание было уделено изучению амидов.

Количественное исследование равновесия ионных форм показало, что в случае амидов ОУК при физиологических значениях рН концентрации реактивных форм не превышают 8% от общей концентрации препарата. Значительно более высокое содержание реактивных форм, близкое к содержанию заряженных форм реактиваторов пиридиниевого ряда, было достигнуто для препаратов из ряда α -оксоалканальдоксимов. Именно в этом ряду, а также в ряду диаминоамидов ОУК, содержащих N-бензильные группы, были впервые получены препараты, не содержащие четвертичных ониевых групп, но не уступающие или даже превосходящие по реактивирующей способности пиридиниевые альдоксимы. Фармакологические исследования подтвердили правильность наших исходных предпосылок: большинство синтезированных препаратов

обеих групп показало ярко выраженное центральное реактивирующее действие.

Уже на первом этапе поиска среди диаминоамидов ОУК биохимиками и фармакологами института были выявлены соединения с ценным сочетанием свойств — низкой токсичностью, значительной периферической и центральной реактивирующей способностью, а также выраженным антидотным действием при поражениях ФОВ. К тому же оказалось, что эти соединения отличаются стабильностью в водных растворах. Технологически наиболее доступный препарат этого типа — дамоксим был включен в состав антидота ФОВ для само- и взаимопомощи. α -оксоалканальоксими также представляют большой практический интерес. Один из препаратов этого ряда — оксимон был рекомендован в качестве средства лечения отравлений ФОВ на этапах эвакуации из очага поражения.

Созданные позднее производные α -оксоалканальоксимов и амидов ОУК, содержащие *N*-бензильные группы, по реактивирующей способности и длительности действия превосходят дамоксим и оксимон и представляют несомненный интерес в плане дальнейшего совершенствования антидотов ФОВ.

В восьмидесятых годах была предпринята попытка повысить антидотную эффективность реактиваторов пиридиниевого ряда. В основу этих исследований была положена выдвинутая И. Н. Соминым концепция двух типов комплементарной сорбции реактиваторов на поверхности фосфорилированной ХЭ. Предполагалось, что цель может быть достигнута введением в структуру 2-ПАМ второго ониевого центра путем его связывания с атомом углерода пиридиниевого цикла, удаленного от оксимной группы и кольцевого атома азота.

Были разработаны методы синтеза неизвестной ранее группы бисониевых производных пиридин-2-альдоксима.

Биохимические и фармакологические исследования синтезированных веществ подтвердили плодотворность предложенного подхода. Большинство полученных препаратов превосходили 2-ПАМ по реактивирующей способности; антидотная эффективность некоторых оксимов оказалась существенно большей, чем ТМБ-4, и соизмеримой с таковой у препаратов серии «Н». Наибольший интерес представлял препарат, получивший название карбоксим.

Этот препарат, как и его аналоги, выгодно отличался от препаратов типа НИ-6 стабильностью в водных растворах, что открывало перспективу создания простой инъекционной лекарственной формы в виде готового водного раствора в ампулах или шприц-тюбиках.

В приведенном кратком обзоре упомянуты лишь наиболее перспективные группы реактиваторов, синтезированных в лаборатории начиная с 1960 г. Всего же за период 1960—1990 гг. получено более 350 оксимов и их производных.

Обратимые ингибиторы ацетилхолинэстеразы

В 1972 г. перед институтом и другими учреждениями-соисполнителями была поставлена задача изыскания полноценного заменителя галантамина — одного из важных ингредиентов профилактического антидота ФОВ, обладающего рядом ценных свойств, но весьма дефицитного из-за ограниченности сырьевой базы. В связи с этим был осуществлен синтез более простых соединений, от которых можно было ожидать способности обратимо ингибировать АХЭ (Д. В. Иоффе, Н. М. Либман, В. И. Злобина, М. Л. Александрова, В. А. Добринина и др.). Был получен ряд диаминов с переменной длиной и структурой цепи, соединяющей аминогруппы, а также с различным строением последних. При этом удалось выявить соединения, характеризующиеся высокой антихолинэстеразной активностью и выраженным защитным действием при интоксикациях ФОВ. Особенно сильное ингибирующее действие показали вещества, содержащие в своем составе остаток N-метилбензиламина или тетрагидроаминоакридина (такрина). Для одного из представителей последней группы константа ингибирования намного превосходит соответствующие константы не только третичных (в том числе галантамина), но и большинства четвертичных обратимых ингибиторов ХЭ.

Особую группу обратимых ингибиторов ХЭ составляют синтезированные фосфорсодержащие амины и диамины. Был получен ряд оригинальных препаратов, показавших выраженное защитное действие при поражениях ФОВ. Всего было получено более 100 соединений, обладающих способностью обратимо ингибировать АХЭ.

Адренолитические средства

В результате проведенных в институте исследований было установлено, что определенную роль в патогенезе интоксикаций холиноблокаторами гликолатами играет нарушение функций не только холинергических, но и адренергических систем. В связи с этим возник интерес к препаратам адреноблокирующего типа действия.

С 1963 г. вначале А. В. Ельцовым, а затем А. Г. Чигаревым с сотрудниками (Л. П. Быстрова, Т. П. Разговорова) начался систематический

поиск адреноблокирующих веществ. Изыскания проводились в ряду N-гетероциклических соединений, содержащих включенную в цикл β -фенилэтиламинную группировку и связанный с азотом кольца аралкильный или другой подобный радикал в качестве «утяжеляющего» фрагмента. По замыслу, β -фенилэтильная группировка должна была обеспечить сродство вещества к активному участку адренорецептора, а аралкильный радикал — усилить это сродство за счет гидрофобных и иных взаимодействий с другими областями рецептора. Взаимодействие первого типа должно было придать веществу специфичность действия, а второго — способствовать его превращению из агониста в антагонист. Включение β -фенилэтиламинной группировки в цикл позволяло в известной мере фиксировать ее в определенной конформации, а варьирование размера цикла — изменять эту конформацию в том или ином направлении. Варьирование длины и структуры цепочки, соединяющей гетероциклический азот и арилный радикал, позволяло выявить наиболее выгодное (для гидрофобного взаимодействия) расположение этого радикала. Превращение азота β -фенилэтиламинной группировки из первичного в третичный могло также способствовать существенному снижению ферментативного распада вещества в организме.

В результате получено более 170 препаратов адреноблокирующего типа действия. Отдельные структурные элементы в них последовательно варьировали в довольно широких пределах, что позволило установить определенные зависимости между структурой и действием.

Фармакологические исследования синтезированных соединений подтвердили правильность изложенных выше теоретических предпосылок. Наиболее активными адреноблокаторами оказались соединения, содержащие фенилэтиламинную группировку, включенную в пятичленный цикл. Были определены и оптимальные требования к «утяжеляющей» группировке.

Два препарата — «Пирроксан» и «Бутироксан», показавшие наиболее ценные терапевтические свойства, были рекомендованы для широкого медицинского применения.

Конъюгированные антигены

В 1970—1990-х гг. в лаборатории синтеза (Л. В. Шепшелевич, А. Я. Беспалов, Т. Л. Горчакова, А. А. Степанова и др.) проводились исследования по созданию искусственных конъюгированных антигенов на основе высокомолекулярных носителей и низкомолекулярных органических

соединений (гаптенон), способных индуцировать *in vivo* синтез антител, связывающих эти низкомолекулярные соединения.

Основным содержанием работ был синтез конъюгированных антигенов с гаптенными детерминантами (аналогами), моделирующими структуру ФОС.

Параллельно с рассмотренной областью исследования проводились работы с гаптенами — аналогами холиноблокаторов. Синтез и биологическое тестирование конъюгатов на основе атропина позволили отработать принципы получения гуморального иммунного ответа различной интенсивности и специфичности. Оказалось, что образование антител с высокой связывающей способностью сопровождается частичной нейтрализацией фармакологических эффектов атропина, тогда как образование низкоаффинных антител приводит к пролонгированию его действия. Использование высокоспецифичных антител позволило разработать иммуноферментный метод определения атропина в биосредах.

Химическая модификация лекарственных веществ с целью продления их действия

На определенном этапе исследований стало очевидным, что дальнейшее совершенствование антидотов ФОВ невозможно без разработки практически приемлемых способов продления действия их ингредиентов.

Исследования в данной области были начаты в лаборатории в 1968 г. и продолжались до 1997 г. (Л. В. Федорова, С. М. Чigareва, Н. Д. Виногорадова, Н. М. Либман, Л. И. Прокопенко, Т. Л. Стефанова и др.).

Первый этап исследований (1968—1976 гг.) был посвящен получению и изучению свойств труднорастворимых солей, комплексов и резинатов (солей с катионитами) центральных М-холиноблокаторов и реактиваторов ХЭ. Принципиально эффект пролонгирования был достигнут для ряда холиноблокаторов (резинаты циклодола и хлорозила, салицилат циклозила, бензилат трибутама и др.).

В 1974 г. была начата разработка нового направления, основанная на едином принципе обратимой химической модификации лекарственных веществ. Поскольку большинство ингредиентов антидотных рецептур содержит в своей структуре третичную аминогруппу, именно эта группа была выбрана в качестве модифицируемой. Модификацию осуществляли путем превращения третичных аминопроизводных в четвертичные аммониевые соли (ЧАС), в которых вновь вводимая группа связана с азотом лабильной N⁺-С-связью. Предполагали, что при приеме внутрь эти соединения будут плохо проникать через стенки желудка и кишечника и создавать в последнем своего рода депо. Однако, гидролизуясь (как спон-

танно, так и под влиянием ферментов), они должны постепенно превращаться в исходные лекарства с третичной аминогруппой, способной легко проникать в кровь через стенки кишечника. Длительность действия таких препаратов должна зависеть как от их способности депонироваться в кишечнике, так и от скорости превращения в исходное лекарство.

Все соединения, синтезированные по этому принципу, показали способность к более или менее быстрому гидролитическому отщеплению модифицированной группировки с регенерацией исходного лекарства.

Из модифицированных данным способом центральных М-холиноблокаторов и обратимых ингибиторов ХЭ некоторые показали надежную длительную (до 24 ч) защиту при отравлении ФОВ.

Разработка технологии и внедрение препаратов в медицинскую практику

Практическая реализация достижений в создании новых лекарственных средств всегда составляла одну из главных забот института. Чтобы пройти путь от лаборатории до завода, требуется, как известно, очень многое: детальная разработка технологии синтеза и методов аналитического контроля процессов получения полупродуктов и целевого препарата применительно к существующей сырьевой базе и техническим возможностям предприятий; выбор и разработка лекарственных форм; определение стабильности субстанции и лекарственных форм; оформление и согласование с многочисленными инстанциями технологической, нормативной, патентной и другой документации. Все этапы разработки и внедрения лекарств проходились в соответствии с нормативными и руководящими документами Минздрава и Минмедпрома СССР, Минздрава РФ и других государственных организаций. Следует подчеркнуть, что требования к объему и уровню разработок постоянно возрастали.

Если на первых порах — при внедрении сафолен-31 — все вопросы удавалось решать силами сотрудников лаборатории синтеза, то в дальнейшем потребовалось создание специализированного подразделения. Вначале в составе лаборатории была создана так называемая наработочная группа (З. Н. Хотяновская, В. В. Уточкин, М. Г. Кондратьева и др.). В течение 1960-х — начале 1970-х годов были разработаны детальные методики синтеза хлорозила, амедина, пентифина, диферидина, будифина, циклодола и такрина, внедрены в производство две антидотные рецептуры — тарен и афин.

В 1969 г. наработочная группа была преобразована в химико-технологическую лабораторию. За сравнительно короткий период лаборатория пополнилась молодыми квалифицированными химиками, укрепила

деловые контакты с химико-фармацевтическими объединениями «Фармакон», «Октябрь», «Минмедпрепараты» (Минск), Ленинградским химико-фармацевтическим институтом, ВНИИНефтехим и другими организациями. Более глубоко, особенно после 1979 г., освоила специфику технологических и некоторых фармацевтических исследований. Все это позволило — несмотря на отсутствие собственной опытно-промышленной базы и специализированного фармацевтического подразделения — подготовить технологическую и нормативную документацию (в виде детально разработанных лабораторных регламентов и проектов Фармакопейных статей) на целый ряд лекарственных субстанций: пирроксан, бутироксан, циклоборин, трибутам, пивалозил, дамоксим, оксимон и карбоксим.

По инициативе Института токсикологии и благодаря содружеству с Институтом органического синтеза АН Латвийской ССР и объединением «Октябрь» в СССР стал производиться реактиватор холинэстеразы дипироксим (ТМБ-4). Вместе с объединениями «Фармакон» и «Октябрь» была внедрена новая технология циклодола, началось серийное производство субстанций и лекарственных форм пирроксана, бутироксана, трибутама и дамоксима. Среди лиц, внесших наибольший вклад в развитие технологических исследований и внедрение препаратов, должны быть отмечены В. И. Лантвоек, В. А. Добрина, М. И. Мостова, Т. Р. Стрелец, В. Н. Каплунова, Т. С. Смирнова, Л. Н. Захаров, И. К. Журкович, Т. С. Стабровская, Н. В. Луговкина, Н. Г. Ковров и др. В конце 1980-х — начале 1990-х годов основное внимание химиков института было сосредоточено на работах по внедрению в производство и медицинскую практику реактиватора холинэстеразы третьего поколения — препарата «Карбоксим» и нового комбинированного антидота ФОВ для само- и взаимопомощи в шприц-тюбиках — пеликсима.

Работы включали два блока исследований на уровне НИОКР.

Первый блок — разработка технологии производства карбоксима и ингредиентов пеликсима — вначале в форме детальных лабораторных, а затем (вместе с предприятием — производителем субстанции ОАО «Фармакон») опытно-промышленных регламентов. Этот блок предусматривал также тщательную разработку методов аналитического контроля технологических процессов, переработку отходов и т. п. Одновременно разрабатывались проекты Фармакопейных статей на все субстанции.

Второй блок составили сложные исследования стабильности субстанций в составе лекарственных форм — их водных растворов как в индивидуальном виде, так и в присутствии других компонентов лекарственного средства.

Наиболее важный этап этих работ связан с изучением стабильности растворов карбоксима. При этом удалось установить оптимальные условия хранения и создать лекарственную форму карбоксима в виде 15%-ного водного раствора. Препарат защищен патентом РФ. Он выгодно отличается от разрабатываемого до сих пор за рубежом реактиватора третьего поколения — препарата «НН-6». Последний из-за нестабильности водных растворов может использоваться только в дорогостоящих двухкамерных инъекторах. НН-6 до сих пор не нашел широкого практического применения, тогда как не уступающий ему по антидотной эффективности карбоксим зарегистрирован в РФ и производится в промышленном масштабе.

В конце 1990-х годов химиками института была решена еще более сложная задача — найдены условия оптимальной стабильности многокомпонентного раствора антидота ФОВ пеликсима. Как и в случае лекарственной формы карбоксима, для препарата «Пеликсим» в шприц-тюбиках была разработана нормативная документация, определены сроки годности. Упомянутые препараты включены в Государственный реестр лекарственных средств РФ. Как и карбоксим, антидот пеликсим производится в промышленном масштабе.

Особенность антидотов ФОВ, как и других препаратов, используемых только в чрезвычайных ситуациях, состоит, с одной стороны, в необходимости их накопления, а с другой стороны, последующего уничтожения по истечении срока годности. В связи с этим, учитывая дороговизну карбоксима и ингредиентов пеликсима, была разработана технология регенерации основных компонентов этих антидотов.

Химики-технологи и аналитики института, накопив значительный опыт в области технологии и внедрения антидотов, в 1990-х годах приняли в содружестве с объединениями «Фармакон» и «Октябрь» и при их финансовой поддержке разработку аналогов (дженериков) дорогостоящих зарубежных препаратов. Были разработаны и апробированы в полупроизводственных условиях технологии синтеза субстанций нитрендипина и нимодипина (дженерики препаратов фирмы «Байер» «Байпресс» и «Нимотоп») и субстанции пропафенона (дженерик препарата фирмы «Кноль» «Ритмонорм»).

Препарат «Нитрендипин» в виде таблеток под названием октидипин был включен в 2000 г. в Госреестр лекарственных средств РФ. Однако его судьба, как и судьба отечественных нимодипина и пропафенона, а также разработанного ранее циклоборина (дженерик препарата «Циклопентолат») оказалась печальной. Это связано не только с ликвидацией заводов «Фармакон» и «Октябрь» как производителей лекарственных средств,

но и с преобладающей тенденцией последних лет — закупкой готовых импортных лекарственных средств, включая субстанции. В настоящее время на отечественном рынке присутствует субстанция нитрендипина итальянского производства, две лекарственных формы нимодипина (нимотоп фирмы «Байер») и таблетки пропafenона (ритмонорм, Германия, и пропанорм, Чехия). То же самое касается циклопентолата, который в настоящее время присутствует в РФ под названием цикломед (Индия). С другой стороны, в связи с ликвидацией производства на заводах «Фармакон» и «Октябрь» с рынка исчез оригинальный препарат «Пирроксан» («Пророксан»).

Подводя общий итог сказанному, следует отметить, что на протяжении всего периода существования синтетических лабораторий института продукция, создаваемая химиками, обеспечивала успешную работу ряда других научных подразделений института. Целенаправленное получение более 1500 препаратов различного типа действия и исследование их физико-химических свойств дали возможность биологам создать на их основе ряд средств, эффективных при лечении и профилактике интоксикаций ОВ.

ЛАБОРАТОРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Г. В. Шестова

Лаборатория экспериментальной терапии была создана в 1935 г. — в год организации института. Первым руководителем лаборатории экспериментальной терапии был профессор В. М. Карасик. В период 1949—1960 гг. лабораторию возглавлял академик Н. Н. Савицкий, с 1961 по 1978 г. заведующим лабораторией был профессор Ю. Н. Стройков, в период с 1979 по 1995 г. лабораторией заведовал профессор М. Б. Предтеченский.

Основные исследования по экспериментальной терапии острых отравлений в лаборатории начались в 1946 г. и были направлены на оценку эффективности разрабатываемых в институте лекарственных препаратов и внедрение их в практику. В 1950-х годах были созданы первые отечественные антидоты ФОВ, эффективность которых в различных условиях отравления испытывалась в лаборатории экспериментальной терапии. В эти годы вопросы лечения тяжелых форм отравления ФОВ приобрели первостепенное значение, поскольку было показано на большом экспериментальном материале, что при тяжелых отравлениях применение только антидотной терапии недостаточно для достижения лечебного эффекта (Н. Н. Савицкий, Е. В. Липская, М. Л. Верхоглаз). Выступая в 1957 г. на Всесоюзной научной конференции ВНИСХИ, Н. Н. Савицкий отмечал, что «...при тяжелых отравлениях расстройства наблюдаются прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы и дыхания. Катастрофическое падение артериального давления создает впечатление развития шока. Но при шоковых состояниях другого происхождения такие мероприятия, как переливание крови или кровезамещающих жидкостей, дают обычно хороший эффект. Мы испробовали все мероприятия, применяемые при шоковых состояниях, но они оказались неэффективными при тяжелых отравлениях ФОВ даже после предварительного лечения антидотом. Единственным мероприятием, которое дает положительный эффект в этих случаях, является искусственное дыхание и вдыхание кислорода и карбогена... Гипоксия при отравлении ФОВ протекает весьма своеобразно и, по-видимому, играет существенную роль в развитии последующих изменений». В связи с этим в лаборатории значительно расширились исследования по изучению патогенеза интоксика-

ции и разработке методов патогенетической и симптоматической терапии. Исследования развивались в нескольких направлениях, приоритетными было изучение механизмов нарушения дыхания, сердечно-сосудистой системы и судорожного синдрома. Роль нарушений сердечно-сосудистой системы в патогенезе интоксикации показана в работах Н. Н. Савицкого и Т. А. Блиновой (1961–1972). Разработанный Н. Н. Савицким метод механокардиографии позволил показать, что коллапс, развивающийся при тяжелом отравлении ФОВ, является следствием сердечно-сосудистой недостаточности и обусловлен нарушением сократительных свойств миокарда. Однако попытки коррекции этих нарушений не дали положительных результатов. Это, по-видимому, связано с тем, что нарушения гемодинамики обусловлены действием целого ряда факторов, в том числе и гипоксии, как было показано позже. Наряду с изучением роли сердечно-сосудистой системы в патогенезе отравления большое внимание уделялось расстройствам системы дыхания и механизмам развития гипоксии. Комплексное изучение динамики нарушений показателей легочной вентиляции, газообмена, транспортной функции крови, кислотно-щелочного баланса и уровня напряжения кислорода в тканях позволило выяснить сложность генеза гипоксии, развивающейся в условиях тяжелого отравления ФОВ. Было установлено, что степень выраженности кислородного голодания определяется не только недостаточностью внешнего дыхания, но и целым рядом патологических механизмов, в основе которых лежат прежде всего нарушения газообмена в легких и циркуляторные расстройства, обеспечивающие доставку кислорода к тканям (1960–1970-е годы, Г. В. Шестова). Эти данные позволили выяснить причину недостаточной эффективности искусственной вентиляции легких, поскольку было показано, что своевременно начатое искусственное дыхания, обеспечивающее адекватную вентиляцию легких и насыщение артериальной крови кислородом, лишь несколько отдалит сроки наступления циркуляторной гипоксии, но не предупреждает ее развитие.

Установленная роль нарушений гемодинамики и развитие циркуляторной гипоксии в исходе тяжелого отравления ФОВ послужили основанием для дальнейших разработок — изучению нарушений регионального кровотока в жизненно важных органах — в легких и мозге, а также микроциркуляции в них (1980-е годы, Л. С. Припутина, К. В. Сизова). Полученные данные свидетельствовали о нарушении легочного кровотока, общего и локального кровотока в головном мозге. Большое значение имели исследования по изучению состояния тканевого дыхания и энергетического обмена в тканях (Т. М. Иванова), поскольку они явились

базовыми для успешного использования антигипоксантов (янтарная кислота, яктон и др.) в комплексной терапии отравлений ФОВ.

Исследования по изучению механизма развития судорожного синдрома, начатые еще Н. Н. Савицким, значительно расширились в период 1970–1980-х годов. На большом экспериментальном материале было показано, что, несмотря на высокую специфичность действия ФОВ как судорожного агента, патофизиологические механизмы судорог во многом схожи с механизмами, реализующимися при действии таких конвульсантов, как коразол, пикротоксин, электрошок. Исходя из этих данных был исследован целый ряд наркотических и противосудорожных средств, используемых в клинической практике, и установлена их эффективность при тяжелых отравлениях ФОВ (З. П. Панфилова, В. Н. Курашов). Лечебная эффективность барбитуратов при применении их в наркотических дозах показала, что механизм лечебного действия наркоза в условиях интоксикации ФОВ имеет характер неспецифической защиты, поэтому эффективность наркоза (в отличие от антидота) лимитируется не сроками его применения, а тяжестью метаболических расстройств. Это положение имело большое практическое значение в терапии тяжелых отравлений ФОВ и нашло развитие в последующих исследованиях, проводимых в лаборатории. Значительным этапом этих исследований явилось изучение противосудорожной активности производных 1,4-бенздиазепинов, и прежде всего эффективности отечественного препарата «Феназепам» (1975–1982 гг., В. И. Тишковский, Т. М. Иванова).

Наряду с изучением патогенеза судорог, нарушений дыхания и кровообращения при тяжелых отравлениях ФОВ, в лаборатории в 1960–1980-х годах проводились работы по изучению функционального состояния других систем, вовлекаемых в патологический процесс. Эти исследования имели целью выявить возможные пути коррекции имеющихся нарушений с помощью ряда неспецифических средств, способствующих усилению эффективности антидотной терапии (Г. Ф. Монаенкова, В. И. Фуксон, Э. А. Мигас, Н. Д. Купцова).

Параллельно с основными направлениями по изучению патогенеза отравлений ФОВ, эффективности антидотных рецептур и разработке методов патогенетической и симптоматической терапии в лаборатории экспериментальной терапии с самого начала ее существования разрабатывались вопросы организации медицинской службы гражданской обороны (ГО) в условиях возможного химического нападения. В частности, изучались вопросы медико-тактической оценки способов и средств оказания медицинской помощи пораженным ФОВ на этапах медицинской эвакуации. Эти исследования нашли дальнейшее развитие в 1980-х годах

(зав. лаб. М. Б. Предтеченский) и были направлены на научное обоснование схем лечения и разработку практических рекомендаций по их применению. Разработка схем лечения предусматривала обоснование объемов оказания медицинской помощи применительно к определенной степени тяжести интоксикации, определение оптимальных доз препаратов, целесообразность и периодичность повторных их введений. Для решения вопросов оптимальных сроков и периодичности введения антидотов были проведены исследования по фармакокинетике нового антидота будаксима и его ингредиентов, что позволило рассчитать оптимальный режим его введения, позволяющий создать эффективную концентрацию в крови без опасности кумуляции (Н. Л. Елаева). В этот же период в лаборатории проводились исследования по моделированию несмертельных отравлений ФОВ. Было показано, что моделирование легкой и средней тяжести интоксикации связано со значительными трудностями, обусловленными видовыми и индивидуальными различиями в чувствительности животных к яду. Тем не менее удалось показать принципиальную возможность моделировать несмертельные отравления ФОВ на некоторых видах лабораторных животных.

В целях расширения медицинской помощи пораженным ФОВ и повышения устойчивости этапов медицинской эвакуации в условиях возможного химического поражения проведен большой объем исследований по изучению возможности использования лекарственных средств, имеющихся в аптечной сети, для замены ими, в случае необходимости, антидотов ФОВ, а также для расширения возможностей патогенетической и симптоматической терапии. С помощью использования математических методов планирования многофакторных экспериментов была установлена возможность применения ряда препаратов, определены их оптимальные дозы, длительность сохранения эффекта, а также определено их место в общей схеме лечения. В результате исследований были разработаны рекомендации по использованию лекарственных средств аптечной сети при различных степенях тяжести отравления ФОВ.

С целью совершенствования медицинской помощи пораженным ФОВ на этапах медицинской эвакуации проведено исследование по изучению возможности создания лечебно-профилактического антидота в таблетированной форме для гражданского населения (взамен тарена). На основании разработанных в лаборатории тактико-технических требований к такому антидоту и при использовании различных подходов к компоновке рецептур разработана экспериментальная модель антидотной рецептуры, превосходящая тарен по эффективности и не обладающая выраженным побочным действием (1985–1990 гг.).

Подводя итоги развития исследований по изучению патогенеза и лечения отравлений ФОВ, за период деятельности лаборатории экспериментальной терапии, следует отметить, что они позволили внести значительный вклад в понимание механизмов действия этих веществ, патогенеза острых отравлений и в совершенствование способов диагностики и терапии отравлений ФОВ. Наряду с созданием и внедрением в практику новых лечебных антидотов ФОВ (тарен, афин, будаксим, пеликсим) сотрудники лаборатории принимали участие в разработке целого комплекса средств патогенетической и симптоматической терапии. В результате этих исследований обоснованы и разработаны схемы лечения отравлений ФОВ различной степени тяжести, а также внедрен ряд оригинальных препаратов, пригодных для использования в общей медицинской практике («Циклодол», «Амедин», «Хлорозил», «Карбоксим», «Педифен»). За разработанные средства лечения отравлений ФОВ руководители лаборатории трижды (1951, 1967, 1981 гг.) были удостоены государственных премий СССР.

По результатам проведенных исследований за период 1960–1995 гг. сотрудниками лаборатории защищены 14 диссертаций (13 кандидатских и 1 докторская), написаны 2 монографии.

В 1997 г. на базе лаборатории экспериментальной терапии была организована лаборатория клинической токсикологии, которой руководит доктор медицинских наук, профессор Г. А. Ливанов.

ЛАБОРАТОРИЯ БИОХИМИИ

В. Б. Долго-Сабуров

Лаборатория биохимии в Институте токсикологии была воссоздана в 1945 году, и в её штате находились три сотрудника во главе с кандидатом медицинских наук А. В. Захаровой. По сути организатором лаборатории стал В. И. Розенгарт, являвшийся её руководителем с конца 1946 года до середины 1964 года. Одним из основных научных направлений деятельности лаборатории с момента её формирования на протяжении многих последующих лет являлось изучение механизмов поражающего действия фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) и участие в разработке средств защиты от них, включая профилактику и лечение.

В первые годы существования лаборатории проводились исследования, направленные на изучение динамики поступления в организм и распределения некоторых ФОВ, а также особенностей их взаимодействия со структурными компонентами клетки (В. И. Розенгарт, Е. М. Лебедева, Н. В. Карташова, М. Н. Маслова). Следует отметить особо, что при проведении этих исследований были широко использованы радиоизотопные методы, которые в те годы применялись недостаточно часто. В дальнейшем эти исследования были продолжены и выявлены особенности токсикодинамики отдельных представителей ФОВ при различных путях поступления в организм экспериментальных животных (А. Н. Панюков, Н. И. Лукшина).

В последующие годы коллективом лаборатории проводились комплексные исследования, направленные на анализ функционального состояния биохимических систем организма при моделировании отравлений ФОВ. Так, было изучено влияние интоксикации на обновление в мозге животных разных видов фосфопротеинов, суммарных белков и макроэргических соединений (В. И. Розенгарт, М. Н. Маслова, А. Н. Панюков) при различных формах поражений. В большинстве случаев параллельно с проведением биохимических анализов определялось функциональное состояние животных. При этом было установлено, что выявленные изменения в обмене и содержании изученных соединений при тяжёлых формах отравления ФОВ не являются, как правило, специфичными для этого вида поражений. Глубокие изменения развивались на фоне коматозных состояний, сопровождавшихся падением артериального давления, нарушениями дыхания и снабжения мозга питательными веществами и кислородом. В связи с этим было рекомендовано учитывать

выявленные нарушения при разработке рациональных схем профилактики и фармакотерапии отравлений ФОВ. Эти материалы нашли отражение в диссертации М. Н. Масловой на соискание ученой степени доктора биологических наук (1966).

В 1960–1970-х годах в лаборатории значительное внимание уделялось изучению свойств холинэстераз различных типов как биологических мишеней воздействия ФОВ. А. Н. Панюковым, являвшимся в этот период заведующим лабораторией, совместно с О. С. Родионовым, Н. Э. Калаус, Н. И. Лукшиной, Л. Е. Свирелкиной, Н. П. Алисовой, А. В. Корнелюком, А. Г. Шлейкиным было показано присутствие в тканях животных и человека кроме ацетилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.7) и псевдохолинэстеразы (КФ 3.1.1.8) также бутирилхолинэстеразы и других типов холинэстераз, гидролизующих холиновые эфиры. Эти материалы отражены кроме ряда публикаций также и в докторской диссертации А. Н. Панюкова (1973) и кандидатских диссертациях Н. Э. Калаус (1970), А. М. Казеннова (1972), А. Г. Шлейкина (1973), Н. И. Казенновой (1973).

В конце 1960-х — начале 1970-х годов в лаборатории проводились исследования, направленные на изучение изоферментов холинэстераз, их множественных молекулярных форм, отличающихся органной локализацией и связью с внутриклеточными структурами (В. Б. Долго-Сабуров, Н. П. Подосиновичова). С помощью оригинальных методических подходов были препаративно выделены отдельные молекулярные формы ацетилхолинэстеразы мозга экспериментальных животных, получены данные об их каталитических свойствах (K_m и V_{max}), оценены кинетические параметры взаимодействия с ними ФОВ, а также охарактеризованы изменения изоферментных спектров ацетилхолинэстеразы мозга в постнатальном онтогенезе (Н. П. Подосиновичова — кандидатская диссертация, 1974).

Значительный вклад был внесен сотрудниками лаборатории в разработку технологии получения очищенных препаратов холинэстераз, что было необходимо не только для проведения углубленных исследований механизмов взаимодействия ингибиторов с этими ферментами, но и для оптимизации подходов к индикации ФОВ в объектах окружающей среды. Разработаны методы 100–400-кратной очистки ХЭ из мозга крупного рогатого скота, зрительного ганглия кальмара и яда среднеазиатской кобры (А. Н. Панюков, Н. В. Карташова, 1968–1970 гг., Н. И. Казеннова — кандидатская диссертация, 1973 г., В. А. Смирнов — кандидатская диссертация 1977 г.).

В лаборатории в 1970-х годах были развиты представления об аллостерической регуляции гидролитической активности ХЭ с участием при-

сутствующих в их молекулах структур, имитирующих анионный и эстеразный пункты каталитического центра (Н. В. Карташова, А. Н. Панюков, В. И. Розенгарт, 1967 г.; Н. П. Алисова, В. Б. Долго-Сабуров, А. Н. Панюков, 1971 г.; В. Б. Долго-Сабуров, Н. Э. Калаус, Н. В. Карташова, Н. И. Лукшина, О. С. Родионов, 1972 г.; Н. И. Казеннова, А. Н. Панюков, О. С. Родионов, 1976 г.). Количество этих пунктов зависит от первичной структуры фермента. Эти аллостерические центры-имитаторы, содержащие в своём составе остатки серина или треонина, обратимо взаимодействуют с субстратом и с ФОВ.

На протяжении многих лет своего существования лаборатория биохимии участвовала в разработке антидотов ФОВ в направлении изучения механизмов действия холинолитиков и реактиваторов в тесном комплексе с химиками, фармакологами, токсикологами, терапевтами и патоморфологами. В начальном периоде изучения холинолитиков сотрудники лаборатории провели исследования динамики распределения и биотрансформации хлоргидрата 35S-метиламиноэтилового эфира дифенилтиогликолевой кислоты у лабораторных животных при различных путях введения. Затем было показано нормализующее действие сафолена-31 и сафолена-58 на обновление белков печени и мозга при тяжелом отравлении зоманом (Е. К. Балашова — кандидатская диссертация, 1954 г.; Г. С. Афанасьева, Е. К. Балашова, М. Н. Маслова, 1963 г.). В 1957—1968 гг. сотрудники лаборатории внесли существенный вклад в изучение биохимических свойств ряда новых замещенных альфа-оксоалканальдоксимов, производных 2-ПАМ со вторым ониевым центром и бензильных производных моно-, ди-, три- и тетраминоалкиламинов оксиминуктусной кислоты и некоторых других оригинальных соединений (В. И. Розенгарт, М. Н. Маслова, Е. К. Балашова, Н. В. Карташова, Т. Л. Рыпинская, А. Н. Панюков, Н. С. Андросов, В. Н. Бутин, Г. П. Горячева, Н. И. Казеннова, О. С. Родионов, Н. П. Алисова, Т. В. Родионова, Л. Е. Свирилкина). Для всех синтезированных оксимов были определены кинетические параметры реактивации ХЭ, и результаты анализа связи между структурой оксима и эффективностью реактивации были использованы для направленного синтеза новых соединений. Одним из наиболее активных реактиваторов оказался препарат «Дамоксим». Среди аналогов реактиваторов дамоксима и 2-ПАМ были выявлены высокоактивные оксимы, наличие в структуре которых тетра- и гексаметиленаминовых групп и, в ряде случаев, бензильного радикала существенно повышало фармакологическую эффективность.

Сотрудники лаборатории участвовали в выполнении комплексных исследований, направленных на поиски замены труднодоступного пре-

парата «Галантамин», предназначенного для использования в качестве обратимого ингибитора ХЭ. В результате проведенных исследований зависимости антихолинэстеразной активности от структуры широкого ряда синтезированных в институте соединений были выявлены препараты, близкие галантамину или превосходящие его по величине ингибиторной константы K_i для АХЭ и степени конкурентности с ФОВ.

Одновременно в лаборатории биохимии проводилось изучение антихолинэстеразных свойств пролонгированных форм аминостигмина (А. Н. Панюков, Н. С. Андросов, Д. В. Иоффе, М. Л. Александрова, В. Н. Бутин — 1978 г.; С. Н. Голиков, А. Н. Панюков, Н. С. Андросов, В. Н. Бутин, Г. П. Горячева и др. — 1978–1980 гг., В. И. Кулешов, А. Н. Панюков, Н. С. Андросов, Н. П. Алисова и др. — 1983 г.).

В середине 1980-х годов в лаборатории были проведены исследования, посвященные анализу состояния гомеостаза свободных аминокислот мозга и внутренних органов экспериментальных животных на модели затяжной формы интоксикации ФОВ. При этом было обнаружено снижение содержания около $1/3$ незаменимых и $1/2$ заменимых аминокислот. Однократное внутримышечное введение животным недостающих аминокислот через 5 часов после отравления к исходу первых суток сопровождалось нормализацией или значительным приближением к исходному уровню содержания в тканях свободных аминокислот. Таким образом была показана принципиальная возможность компенсации дефицита свободных аминокислот в мозге и периферических тканях животных, отравленных ФОВ и леченных антидотом, путём введения им недостающих аминокислот (А. Н. Панюков, Т. В. Родионова — 1976–1984 гг.).

В начале 1973 года группа сотрудников лаборатории во главе со старшим научным сотрудником В. Б. Долго-Сабуровым была переведена в лабораторию фармакологии института и участвовала в формировании изотопной группы, которая затем вошла в состав вновь организованной лаборатории прикладных методов исследования, руководимой В. И. Кулешовым. После ухода на пенсию профессора А. Н. Панюкова в конце 1984 года заведующим лабораторией был избран доктор медицинских наук В. Б. Долго-Сабуров.

За период пребывания в составе лаборатории фармакологии и лаборатории прикладных методов исследования был проведен ряд комплексных исследований, направленных на изучение состояния ряда ферментных систем организма в условиях различных форм интоксикации фосфорорганическими соединениями, начатых в составе лаборатории биохимии в 1960–1970-х годах. Эти разработки в определенной степени явились

продолжением исследований сотрудников лаборатории 1940—1950-х годов под руководством В. И. Розенгарта и обобщенных в его докторской диссертации «Действие фосфорорганических отравляющих веществ на ферменты», но уже на новом этапе формирования представлений о влиянии фосфорорганических соединений на метаболизм клетки и его нарушениях при интоксикации ими и сопутствующих изменениях функционального состояния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у пораженных.

В настоящее время не вызывает сомнений справедливость представлений о том, что первичным звеном в патогенезе интоксикации фосфорорганическими соединениями является угнетение активности АХЭ синаптических структур. Ингибирование АХЭ ответственно за инициацию целой системы патологических реакций в пораженном организме, обусловленных активацией холинореактивных систем. Вместе с тем известно, что защита холинорецептивных структур и реактивация фосфорилированных холинэстераз, приводящие к определенной степени нормализации холинергических процессов, часто оказываются недостаточными для ликвидации синдрома интоксикации в целом. Отводя системе ацетилхолин — холинэстераза первичную и основную роль в инициации патогенетических механизмов интоксикации, следует иметь в виду, что на последующих стадиях поражения ФОВ большое значение начинают приобретать уже иные системы, состояние которых и будет в конечном счёте определять наряду с холинореактивными системами клиническую картину поражения и его прогноз. Наиболее пристальное внимание в лаборатории было обращено на ферментативные процессы, обеспечивающие проявления функциональной активности организма. Были приняты экспериментальные исследования, направленные на изучение активности некоторых принципиально важных для метаболических систем клетки ферментов углеводного, энергетического и белкового обмена при моделировании различных форм отравления ФОВ. При этом нас также интересовала активность ряда ферментов не только в тканях, но и в сыворотке крови. Этот интерес был не случаен и определялся той важной ролью, которую играет определение активности сывороточных ферментов в диагностике патологических состояний в практике современной клинической химии. При этом, как известно, исходят из прочно утвердившихся представлений о том, что развитие гиперферментемии имеет в основе освобождение ферментов из клеток в результате повышения проницаемости плазматических мембран и мембран цитоструктур, возникающего при патологических состояниях самого различного генеза. Значимость энзимологических исследований крови, спинномоз-

говой жидкости, мочи и других биологических жидкостей в диагностике поражений миокарда, печени, почек, скелетной мускулатуры, некоторых онкологических заболеваний, вирусных и токсических поражений внутренних органов очевидна. Информативность результатов этих исследований существенно возросла после обнаружения гетерогенных молекулярных форм ферментов, или изоферментов, для которых в ряде случаев характерна определенная органная специфичность.

Проведенные в лаборатории исследования в этом направлении обнаружили значительные изменения активности лактатдегидрогеназы, креатинкиназы, аминотрансфераз, альдолазы, сорбитолдегидрогеназы и некоторых других ферментов в мозге и внутренних органах пораженных животных. При этом была выявлена связь этих изменений с тяжестью интоксикации, этапом постинтоксикационного периода, проведенной фармакотерапией и, до некоторой степени, с типом использованного фосфорорганического соединения.

Следует обратить внимание на то обстоятельство, что обнаруженные сдвиги со стороны ряда ферментных систем свидетельствуют о выраженности расстройств тканевого метаболизма и в те сроки, когда основные симптомы интоксикации с использованием средств антидотной терапии уже ликвидированы или их проявления существенно снижены, а активность холинэстераз в определенной степени возросла. Эти экспериментальные материалы, вошедшие в докторскую диссертацию автора статьи (1977 г.), свидетельствуют о патогенетической значимости нарушений состояния ферментных систем в отставленные сроки постинтоксикационного периода, их вкладе в формирование отдаленных последствий интоксикации и о необходимости их коррекции. Было высказано предположение о том, что обнаруженные изменения активности ферментов сыворотки крови могут быть использованы наряду с другими показателями для оценки тяжести состояния пораженных в постинтоксикационном периоде и эффективности всего комплекса лечебных мероприятий.

Нам представлялось, что существенный вклад в развитие гиперферментемии в условиях интоксикации ФОВ вносит не только гипоксия, возникновение которой было хорошо известно из работ отечественных и зарубежных биохимиков и токсикологов, посвященных анализу её генеза при самых разнообразных патологических состояниях, но и непосредственное воздействие веществ этой структуры на биологические мембраны. В связи с этим было логичным и обоснованным развертывание исследований, касающихся влияния ФОВ на биологические мембраны, что впоследствии позволило сформулировать представления о «мембранотоксическом действии» этих химических агентов.

В исследованиях, проведенных в лаборатории в 1970-х годах, удалось обнаружить повреждающее воздействие ФОВ и компонентов антидотных рецептур на механохимическую активность митохондрий и их конфигурационные переходы типа «набухание-сокращение», ионную проницаемость и ряд показателей их функционального состояния. Эти материалы вошли в кандидатские диссертации Е. Т. Джаракьян (лаборатория биохимии) и Г. М. Ивановой (лаборатория экспериментальной терапии).

О повышении проницаемости мембран под действием фосфорорганических соединений свидетельствует также выраженная стимуляция выхода из лизосом присутствующих в них кислых гидролаз, которую можно было наблюдать как в опытах *in vitro* на препаративно выделенных лизосомах в присутствии этих агентов, так и *in vivo* по накоплению их активности в сыворотке крови пораженных животных. Следует напомнить, что освобождение лизосомальных гидролаз в цитоплазму клеток, вызываемое целым рядом повреждающих агентов, по существующим представлениям рассматривается как одна из причин деструкции внутриклеточных органелл и последующей гибели клетки по механизму некроза. Удалось показать, что использование в ближайшем постинтоксикационном периоде стабилизаторов биомембран типа тразилола, являющихся одновременно и ингибиторами протеаз, снижает освобождение лизосомальных ферментов при интоксикации зоманом и повышает выживаемость животных.

Повреждение мембранных структур при воздействии некоторых фосфорорганических ингибиторов холинэстераз было подтверждено не только результатами энзимологических исследований. В совместных исследованиях с сотрудником лаборатории патоморфологии В. Г. Кузнецовым (1978, 1979) с использованием метода электронной микроскопии было обнаружено, что инкубация изолированных митохондрий печени с одним из представителей ФОВ в концентрации, которая может создаваться в этом органе в условиях острой смертельной интоксикации, приводила к возникновению начальных признаков нарушения структуры мембран.

С целью расширения представлений о механизмах мембранотоксического действия ФОВ был выполнен цикл исследований, направленных на выяснение состояния фосфолипидных компонентов мембран при воздействии этих соединений. В опытах с использованием радиоизотопных методов было показано, что один из представителей соединений этой группы вызывал повышение содержания фосфолипидов в митохондриях и лизосомах печени, которое могло быть объяснено снижением скоро-

сти их метаболизма в результате ингибирования активности ферментов дегградации. Следует отметить, что изменения содержания мембранных фосфолипидов сохранялись на протяжении до 10 дней после острого отравления. Существенных нарушений биосинтеза отдельных классов фосфолипидов при этом не происходило, однако удавалось отметить определенные изменения их фракционного состава. Материалы, касающиеся анализа механизмов мембранотоксического эффекта ФОВ, вошли в диссертацию М. С. Палкановой.

При анализе механизмов повреждения мембранных структур клетки при воздействии фосфорорганических соединений в совместных исследованиях с сотрудником отдела фармакологии института Н. Н. Чураевым было показано, что острая интоксикация хлорофосом сопровождается изменениями скорости накопления перекисных форм тканевых липидов, характеризующимися выраженной органной специфичностью. Было также обнаружено, что прооксидантный эффект соединений существенно зависит от их структуры. Эти экспериментальные материалы послужили основой для включения в состав антидотных рецептур препаратов антиоксидантного типа действия.

Совокупность полученных экспериментальных материалов позволила прийти к заключению о том, что в патогенезе интоксикации ФОВ необходимо рассматривать различные аспекты реализации их «мембранотоксического действия». Следует считать, что повышением мембранной проницаемости не ограничивается вклад этого эффекта в развитие интоксикации. В этих условиях начинает меняться функциональная активность ионных каналов, холинорецепторов и иных компонентов трансдуцирующих сигнальных каскадов, являющихся интегральными компонентами плазматических мембран клетки и её цитоструктур, что неизбежно сопровождается аномальными реакциями на нейромедиаторы и иные сигнальные молекулы, а также и на фармакологические агенты. Таким образом, повреждения мембран неизбежно будут иметь следствием изменения процессов нейрогуморальной регуляции и нервной трофики в целом.

При исследовании влияния фосфорорганических соединений на ферментные системы тканей на различных этапах интоксикации в лаборатории биохимии были получены экспериментальные материалы, свидетельствующие о возможности влияния некоторых из них на синтез ферментных белков — холинэстеразы, альдолазы и некоторых других, что отражало вовлечение генетического аппарата клетки в реализацию этих эффектов. В связи с этим в лаборатории в 1970—1980-х годах был осуществлен ряд исследований, направленных на изучение влияния фосфорорга-

нических ингибиторов на функциональную активность генома. Практическая возможность проведения такого рода экспериментов стала реальной в результате организации в институте современного блока для проведения радиоизотопных исследований в рамках лаборатории прикладных методов исследования. Задача изучения функциональной активности генома при воздействии веществ, влияющих на тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, представлялась нам достаточно важной ещё и потому, что она непосредственно сопрягается с кругом вопросов, объединяемых концепцией о трофической функции нервной системы.

Исследование процесса транскрипции как первого этапа реализации генетической информации при изменениях тонуса холинергической импульсации в условиях использования самых разнообразных экспериментальных моделей оказалось достаточно плодотворным подходом к анализу механизмов влияния холинореактивных систем на функциональную активность генома. Сотрудники лаборатории Н. П. Подосиновичева и В. И. Матвеев исследовали динамику изменения скорости биосинтеза суммарной РНК печени при стимуляции холинореактивных структур введением холиномиметиков и обнаружили существенное увеличение этого показателя в последующие 6–10 часов. Отсутствие стимуляции синтеза РНК в системе изолированных ядер позволило нам высказаться в пользу трансинаптического механизма наблюдаемого эффекта. Об участии синаптических структур в реализации действия холиномиметиков на синтез РНК свидетельствует уменьшение этого эффекта в условиях предварительного введения периферического холинолитика хлорозила в малых дозах порядка 0,025 мг/кг. В то же время введение хлорозила в более высоких дозах (0,05–20 мг/кг) само по себе стимулировало синтез РНК. Трудно предположить, что одинаковый ответ генетического аппарата (стимуляция транскрипции) на воздействие фармакологических антагонистов был обусловлен их взаимодействием исключительно с холинорецепторами гепатоцитов, приводящим, с одной стороны, к их активации, а с другой стороны — к блокаде. Более вероятным кажется предположение о возможности увеличения скорости синтеза РНК при введении холиномиметиков и холиноблокаторов в результате их взаимодействия наряду с холинорецептором в классическом понимании с участком плазматической мембраны клетки, структурно сопряженным с холинорецептором, но не идентичным ему. В рассмотренном нами случае предотвращение хлорозилом в малых дозах стимуляции транскрипции, вызываемой карбамилхолином или ацетилхолином, происходит, по всей вероятности, при взаимодействии с высокоспецифичными холинорецеп-

торами. Применение же хлорозила в больших дозах приводит, с одной стороны, к возникновению классических конкурентных взаимоотношений на уровне высокоспециализированных рецепторов, а с другой — к возбуждению низкоаффинных рецептивных структур, эффект которого регистрируется на уровне транскрипции. Не исключено, что рассматриваемые малоспецифичные (низкоаффинные) рецепторы близки к внесинаптическим холинорецепторам, описанным Гинецинским в 1940-х годах. В связи с этим ещё раз хочется подчеркнуть, что взаимодействие холинолитиков с холинорецепторами не является примитивным актом экранирования, а представляет собой процесс, имеющий определенные последствия для метаболизма клетки-мишени.

Весьма важным представляется вопрос о роли отдельных компонентов транскрипционного комплекса в реализации эффектов влияния холинореактивных систем на функции генетического аппарата. Очевидно, что изменения скорости синтеза РНК могут быть обусловлены модуляцией активности РНК-полимераз или размеров их популяции, а также отражать состояние матричной активности хроматина. В экспериментах с изолированными ядрами с модифицированным хроматином или с привнесённой извне ДНК, а также в экспериментах с частичной гепатэктомией у крыс, приводящей к значительному увеличению популяции РНК-полимераз в оставшейся части печени, удалось показать, что активация холинорецепторов сопровождается отчётливым повышением матричной активности хроматина. При этом происходит активация экспрессии генов, в том числе и кодирующих РНК-полимеразы, и в конечном счёте повышение количества этих ферментов в гепатоцитах. Таким образом, полученные нами факты убеждают в том, что в качестве первичного звена в реализации нервных сигналов на уровне генома следует рассматривать изменения матричной активности хроматина. Специально проведенный анализ синтезируемых в ответ на холинергическую импульсацию классов РНК позволил прийти к заключению о преимущественном, наряду с информационными РНК, увеличении экспрессии предшественников рибосомальной РНК. Не исключено, что усиленное образование прерибосомной РНК в условиях повышения тонуса парасимпатической иннервации различного генеза создаёт необходимые условия для последующего биогенеза рибосом и активации синтеза белка.

Значительный объём экспериментальной информации о влиянии холиномиметиков, включая ацетилхолин, на синтез РНК, белков и липидов в изолированных ядрах нервных клеток и о вкладе в эти процессы циклических нуклеотидов как вторичных мессенджеров был получен в лаборатории в 1980-х годах Н. Р. Елаевым. Эти материалы легли в основу

его докторской диссертации. Н. Р. Елаевым выдвинута интересная гипотеза относительно бивариантного влияния ацетилхолина на синтез РНК в ядрах нервных клеток (1980 г.), в соответствии с которой этот медиатор ускоряет транскрипцию одних генов и подавляет транскрипцию других и, следовательно, характер ответа ядер определяется соотношением активности тех и других генов.

Учитывая роль системы циклических нуклеотидов в функционировании сигнальных каскадов, сопряженных с мускариновыми холинорецепторами, нами были проведены исследования, направленные на оценку фондов цАМФ и цГМФ в тканях при изменениях характера холинергической иннервации. Было продемонстрировано, что введение крысам холиномиметиков в дозах, вызывающих отчётливые клинические проявления возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, приводило к увеличению в паренхиме печени содержания цАМФ (Н. П. Подосиновича, В. И. Матвеев, начало 1980-х годов). Содержание цГМФ при этом повышалось в более ранние сроки и в период значительного накопления цАМФ оказывалось уже практически на исходном уровне, что подтверждало представления о реципрокности взаимоотношений этих нуклеотидов. Интересно подчеркнуть, что введение холинолитика вызывало даже более значительное повышение содержания цАМФ, чем введение холиномиметика, однако динамика изменений размеров фонда нуклеотида в этих случаях была различной. Следует считать, что определенному функциональному состоянию мускаринового холинорецептора соответствует конкретное содержание в клетках этих соединений, отражающее соотношение процессов их биосинтеза и деградации.

Со второй половины 1980-х годов в лаборатории биохимии с привлечением сотрудников других лабораторий проводятся исследования, посвященные различным аспектам функционирования мускариновых рецепторов, их связи с секрецией ацетилхолина и её регуляции. Особое внимание уделялось проблеме молекулярной гетерогенности мускариновых рецепторов, связи их отдельных подтипов с секрецией ацетилхолина, разрабатывались новые подходы к определению типовой принадлежности рецепторов и оценке их вклада в патогенез судорожных состояний. Проведен анализ подходов к терапии отравлений фосфорорганическими соединениями с позиций концепции гетерогенности мускариновых рецепторов (В. Б. Долго-Сабуров, А. Б. Космачёв, Н. П. Подосиновича, О. А. Филько, С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская, В. Н. Филиппов, В. А. Беляев, Н. Е. Соловьёва, А. В. Храброва). С использованием технологии радиолигандного анализа осуществлена оценка гетерогенности

пре- и постсинаптических мускариновых рецепторов головного мозга экспериментальных животных с целью выявления их вклада в регуляцию определенных физиологических функций. В частности, проведен математический анализ типовой принадлежности мускариновых рецепторов, модулирующих сердечный и дыхательный ритм у крыс. Эти материалы нашли отражение в целом ряде публикаций в отечественной и зарубежной литературе, а также в докторской диссертации А. Б. Космачева и в кандидатских диссертациях В. А. Беляева и Н. Е. Соловьёвой.

Вопросы, связанные с гетерогенностью мускариновых холинорецепторов и их существованию в виде отдельных подтипов, были рассмотрены также в цикле исследований, посвященных патогенезу нейролептического паркинсонизма, некоторые из которых были поддержаны грантами Российского фонда фундаментальных исследований. С использованием оригинальных методических подходов была выявлена роль М4-подтипа центральных мускариновых рецепторов в патогенезе экспериментальных экстрапирамидных расстройств и показана возможность эффективного использования для их коррекции холиноблокатора нового поколения пентифина. В исследованиях, направленных на изучение некоторых сторон патогенеза паркинсоноподобных состояний, была получена совокупность экспериментальных материалов, отражающих характер взаимоотношения при их моделировании глутаматергической и дофаминергической медиаторных систем, а также внесен вклад в понимание роли процессов свободнорадикального окисления в формировании экстрапирамидных расстройств.

В конце 1990-х годов в лаборатории была начата серия исследований, направленных на изучение возможности использования гидробионтов *Daphnia magna* Straus в качестве тест-объектов при анализе особенностей механизма действия м-холиноблокаторов из группы ацетиленовых аминоспиртов на дофаминергическую медиаторную систему, для оценки про- и антиоксидантных свойств химических соединений, при фармакологическом анализе патогенетических механизмов отравлений синтетическим пиретроидом циперметрином. Гидробионты *D. magna* нашли широкое применение как объект исследования препаратов холинергического типа действия.

Проведенные комплексные исследования позволили разработать методические рекомендации «Использование *Daphnia magna* Straus в качестве биообъекта для отбора средств лечения отравлений психотропными препаратами» (№ 98/168, 1999 г., В. Б. Долго-Сабуров, В. Д. Тонкопий, А. Н. Петров, Н. П. Подосиновичова, В. В. Петров). Показана возможность использования культуры гидробионтов для изучения анти-

оксидантного и антигипоксического действия водорастворимых препаратов. Проведенные исследования позволили разработать новый подход к анализу кинетики токсического эффекта ксенобиотиков (В. Б. Долго-Сабуров, Н. П. Подосиновичова, В. В. Трефилов, В. А. Беляев). Эти исследования были частично поддержаны грантом Российского фонда фундаментальных исследований и защищены патентами на изобретение за 2005 г. № 2256910 (В. Б. Долго-Сабуров, Н. П. Подосиновичова, В. В. Петров) и за 2009 г. № 236162 (В. Б. Долго-Сабуров, Н. П. Подосиновичова, В. В. Петров, Т. Н. Саватеева-Любимова).

За период существования лаборатории с 1945 по 2009 г. были выполнены 468 машинописных отчетов и открытых публикаций, опубликованы 4 монографии — *Голиков С. Н., Розенгарт В. И.* Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений. — Медгиз, 1960. — 112 с.; *Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И.* Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. — Медицина, 1984. — 219 с.; *Долго-Сабуров В. Б., Шорохов Ю. А.* Молекулярные механизмы функционирования мускариновых холинорецепторов // Итоги науки и техники, ВИНТИ, 1989. — 151 с.; *Губский Ю. И., Долго-Сабуров В. Б., Храпак В. В.* Химические катастрофы и экология // Здоровье, 1993. — 221 с. За этот период защищены 6 докторских и 28 кандидатских диссертаций, получены 12 авторских свидетельств на изобретения.

ЛАБОРАТОРИЯ ПАТОМОРФОЛОГИИ

Г. С. Стройкова, Н. В. Томили

Основы морфологических исследований в нашем институте заложил С. С. Вайль, организовавший патологоанатомическую лабораторию в год рождения института. С. С. Вайль — крупный патолог и один из пионеров патоморфологии фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) в нашей стране — внес большой вклад в изучение патологической анатомии поражений удушающими ОВ, ипритом, окисью углерода, синильной кислотой (Вайль С. С., 1932; Вайль С. С., Пожариский Ф. Н., 1940).

Придавая большое значение в изучении патологии отравлений морфологическому методу исследований, С. С. Вайль неоднократно указывал на трудности, возникающие перед морфологами, при установлении вызываемых ОВ изменений. Это обусловлено многими причинами. Так, при быстром смертельном исходе морфологические изменения могут вообще отсутствовать или быть маловыраженными, особенно на секционном столе. Нарушения гемодинамики или дистрофические изменения во внутренних органах и центральной нервной системе, патология органов кроветворения требуют тщательного гистологического исследования и применения специальных нейрогистологических и цитологических методик. Много затруднений возникает и при оценке морфологических изменений, развивающихся в случае гибели отравленных животных спустя значительное время после введения яда, когда характерные (в относительной, конечно, степени) для действия ОВ изменения выражены слабо или сменяются другими, неспецифическими изменениями. Например, при отравлении ипритом некротический трахеит и бронхит могут сменяться не представляющей ничего характерного формой гнойного воспаления; типичные при отравлениях фосгеном отек и эмфизема легких приводят к развитию катаральной пневмонии. Несмотря на то что «поражения, вызываемые ОВ, сами по себе, как правило, малоспецифичны», пишет С. С. Вайль, «опытный прозектор-токсиколог, пользуясь совокупностью даже мелких патологоанатомических находок и умело сопоставляя их между собой, может установить наличие отравления и определить причину его». Эта задача была особенно актуальна в условиях военного времени.

В послевоенное время (1949–1958) морфологические исследования в институте обеспечивала группа патоморфологии, возглавляемая А. А. Ко-

саревой. В эти годы начинается изучение ФОВ — новых ОВ, синтезированных в Германии в период Второй мировой войны. В пятидесятых годах коллективом сотрудников-патоморфологов была выполнена серия работ по изучению состояния ЦНС и внутренних органов при отравлении табуном, заринном и зоманом. Используя специальные нейрористологические методы, сотрудники выявили целый ряд структурных элементов ЦНС при данной патологии (Ф. Ф. Косарев, 1956, 1958; Г. И. Козлова, 1961). Так складывалось нейропатологическое направление морфологических исследований в нашем институте, составившее существенную часть современной нейротоксикологии. В 1950-х годах начинает осваиваться и использоваться гистохимический метод определения холинэстеразы (ХЭ) в головном мозге и верхнем шейном ганглии в норме и при введении зарина и зомана (А. А. Косырева). В этот же период начинается изучение влияния различных доз антидотов ФОВ (сафолен-5, сафолен-31) на структуры ЦНС у интактных и отравленных животных (А. А. Косырева, Е. Я. Локтева). На основании полученных данных было продемонстрировано защитное действие сафоленов при их однократном и повторном введении в лечебных дозах.

С 1957 по 1968 г. лабораторией патоморфологии руководил профессор Г. А. Меркулов — блестящий знаток методик гистологического исследования, создатель руководства «Курс патологистологической техники» для врачей-патологоанатомов. Под его руководством коллектив патогистологов приступил к решению важных вопросов, касающихся влияния ФОВ и их антидотов на структуры животного организма. Расширяется арсенал применяемых в лаборатории нейрористологических и гистохимических методик, находит применение метод внутрисосудистой фиксации головного мозга. Под руководством Г. А. Меркулова выполнены 4 кандидатские диссертации (Г. А. Артамонов, Г. С. Афанасьева, Н. В. Владеева, Е. Б. Оболенская). Применение метода внутрисосудистой фиксации позволило исключить из морфологической картины нейрохимических повреждений ряд форм, имеющих искусственное происхождение (связанных с механическими травмами головного мозга во время вскрытия).

Г. А. Артамонов показал, что патология ЦНС при острой интоксикации зоманом имеет довольно сходное морфологическое выражение: нервные клетки всех слоев и областей коры мозга, в том числе и филогенетически старых (например, Аммонов рог), центральных ганглиев, промежуточного и среднего мозга, моста, мозжечка, продолговатого и спинного мозга представляют различные стадии перехода «острого набухания» в необратимое «тяжелое заболевание» при окраске по Нисслию, иногда с признаками водяночной дистрофии.

При всей диффузности патологического процесса наиболее резкие необратимые изменения наблюдаются в коре больших полушарий, центральных ганглиях, промежуточном и среднем мозге, мозжечке. Скорость развития, широкое распространение дегенеративных изменений нейронов по всем ядерным образованиям головного и спинного мозга, а также межпозвоночным, паравертебральным и интрамуральным ганглиям свидетельствуют, по мнению Г. А. Артамонова, о ведущем значении прямого токсического действия яда на элементы нервной системы.

Результаты целого ряда экспериментов по выяснению возможных патогенетических механизмов развития морфологических изменений в ЦНС при интоксикации ФОВ позволили Г. А. Артамонову (1971, 1976) выдвинуть гипотезу о важной роли судорожного симптомокомплекса. В случаях, когда введение антидота или комплексное лечение, включая искусственное дыхание и оксигенотерапию, не способны устранить судороги в течение 10–15 мин, выраженность морфологических изменений в ЦНС и их распространенность по различным ядерным образованиям остаются значительными. Обездвиживание животных листеноном или морелаксином перед введением зомана или в момент судорог «обеспечивает хорошую сохранность клеточных структур, в том числе в коре больших полушарий». Сокращение судорожного периода до 5–10 мин, несмотря на летальный исход, уменьшает степень выраженности морфологических изменений центральных нейронов у животных, леченных антидотами. При продолжительности судорог более 40–50 мин в ЦНС погибших животных в большом проценте случаев развиваются очаговые некрозы мозговой паренхимы, причиной которых являются нарушения гемодинамики в определенных отделах мозга.

Кроме того, в 1965–1970 гг. изучается патоморфология сердечно-сосудистой системы при отравлениях ФОВ. В кандидатской диссертации Г. С. Афанасьевой (Г. С. Стройковой) и последующих работах было показано, что в отличие от острого смертельного отравления зоманом при тяжелом течении интоксикации значительно повреждается сердце. В мышце левого желудочка сердца наряду с выраженными гемодинамическими нарушениями возникают очаги дистрофии и некробиоза с лейкоцитарной и геморрагической инфильтрацией. Дистрофические и некробиотические изменения кардиомиоцитов сопровождаются реактивными изменениями в строме миокарда, которые в отдаленном периоде после перенесенной интоксикации приводят к развитию очагового и диффузного кардиосклероза.

Важную роль в механизме развития очаговых повреждений миокарда играют нарушения микроциркуляции в сердце. Расширение капилля-

ров, стазы крови, свидетельствующие о замедлении кровотока, повышении сосудистой проницаемости с выходом плазмы и фибрина, приводят к гипоксии сердечной мышцы.

В 1960—1970-х годах в лаборатории получает дальнейшее развитие гистохимический метод исследования ХЭ (В. Ф. Трюфанов, Н. В. Владеева). В кандидатской диссертации Н. В. Владеевой (1969) описаны изменения активности ХЭ в центральной нервной системе в разные периоды острой смертельной интоксикации ФОВ. Использование метода, основанного на выявлении активности ХЭ на замороженных срезах из нефиксированной ткани дало ряд преимуществ перед использованием фиксированного материала. Установлено, что с увеличением времени после развития судорог снижается активность функциональной АХЭ, однако полного угнетения ХЭ не наблюдается даже у погибших животных. Обнаружены различия в антихолинэстеразном действии зарина и зомана. Гистохимический метод определения ХЭ успешно используется и в настоящее время при изучении реактивирующего действия новых препаратов из группы оксимов.

В 1970—1978 гг. лабораторией патоморфологии руководил кандидат медицинских наук Р. П. Баранцевич. В эти годы в лаборатории продолжались исследования по выяснению влияния различных доз антидотных препаратов на структуры ЦНС (Р. П. Баранцевич); наряду с этим проводились гистохимические исследования ХЭ (Н. В. Владеева), гликогена и сукцинатдегидрогеназы (Г. С. Стройкова) в разных органах.

В это же время в лаборатории проводились морфологические исследования по выявлению изменений кожного покрова при действии средств дегазации ОВ (В. В. Глинчиков), осваивался метод люминесцентной микроскопии (О. А. Святухина). В 1970—1975 гг. начинает изучаться влияние ФОВ на структуру поперечно-полосатого мышечного волокна. Интересные данные были получены при изучении дыхательных мышц у животных, отравленных зоманом (Р. П. Баранцевич, 1972) и другими антихолинэстеразными ядами (Г. С. Стройкова). В 1975 г. начинается работа по изучению собственной флуоресценции некоторых физиологически активных соединений в различных отделах головного мозга (Н. В. Владеева). Освоены методы гистохимического выявления этих соединений.

В 1973 г. в лаборатории патоморфологии была создана группа электронной микроскопии (руководитель В. Г. Кузнецов). С этого времени начинают проводиться исследования по изучению изменений ультраструктуры нейронов и синапсов под влиянием зомана (В. Г. Кузнецов, 1976), а также ультраструктуры нервно-мышечных синапсов в норме

и при патологии (В. Г. Кузнецов, 1980); разрабатывается методика перфузионной внутрисосудистой фиксации (Н. В. Томилин, В. Г. Кузнецов, 1980), осваиваются цитохимические методы исследования синаптической АХЭ (В. Г. Кузнецов, Т. Ф. Черняк, 1976), а также внутриклеточного кальция и сукцинатгидрогеназы (Н. В. Томилин, В. Г. Кузнецов, 1980). Интересные данные о механизмах действия ФОС на ультраструктуру нервно-мышечных синапсов диафрагмы и роли ионов кальция в нарушении синаптической проводимости при этих интоксикациях были получены Н. В. Томилиным. Методом количественного ультраструктурного анализа изучается влияние на ультраструктуру нейронов и синапсов коры и гиппокампа головного мозга крыс центральных холинолитиков (Т. Ф. Черняк, 1984). На основании полученных данных высказывается точка зрения о неспецифичности ультраструктурных изменений органелл при действии разных биологически активных веществ (В. Г. Кузнецов, 1984), что укладывается в концепцию С. Н. Голикова об общих механизмах токсичности на конечных стадиях развития химической патологии.

С 1984 по 1989 г. лабораторией патоморфологии руководил доктор медицинских наук В. Ф. Шефер. С его приходом были успешно продолжены исследования по изучению механизмов действия высокотоксичных химических соединений центрального и периферического действия (Г. С. Стройкова, В. Г. Кузнецов, Н. В. Владеева, И. П. Усова, Н. В. Томилин и Т. Ф. Черняк). По его инициативе впервые в Институте токсикологии были созданы условия для проведения токсикологических исследований на первичных и трансформированных клеточных культурах (В. И. Огуречников). С помощью этого современного подхода к изучению механизмов токсического действия ксенобиотиков была выполнена успешная попытка вычленить специфическую и неспецифическую (мембранотоксическую) компоненты их действия (В. И. Огуречников, Н. В. Томилин).

После увольнения из института В. Ф. Шефера лаборатория патоморфологии была преобразована в группу и в 1992 г. в соответствии с новой штатной структурой была включена в состав лаборатории психофармакологии. Научные кадры лаборатории были сохранены, и в настоящее время они обеспечивают выполнение патоморфологических разделов НИР, ведущихся в институте.

ЛАБОРАТОРИЯ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

М. Л. Александрова, Ю. А. Игнатъев

Лаборатория была создана в 1983 г. на базе группы ЯМР-спектроскопии, входившей в лаб. № 2 отдела химии. Инициатором создания лаборатории явился доктор химических наук Илья Наумович Сомин. В лабораторию синтеза лекарственных препаратов его усилиями был приобретён спектрометр ядерного магнитного резонанса (ЯМР) высокого разрешения НХ-90 западногерманской фирмы «Брукер» и спектрометр ЯМР высокого разрешения РЯ-2310 производства СКБ аналитического приборостроения АН СССР. Группу ЯМР-спектроскопии возглавил кандидат физико-математических наук Юрий Алексеевич Игнатъев. В дальнейшем в группу вошли: кандидат химических наук Глеб Никандрович Кульбицкий, ведущий инженер Анатолий Александрович Андреев, старший инженер Михаил Яковлевич Николаев, старший лаборант Людмила Васильевна Арцыбушева.

Группа спектроскопии решала актуальные задачи в части установления структуры вновь синтезируемых химических органических веществ — потенциальных лекарственных препаратов.

Кроме того, в отделе химии группа спектроскопии участвовала также в работах по изучению механизмов разрушения фосфор- и хлорсодержащих сильнодействующих ядовитых веществ (СДЯВ). В 1983 г. группа была преобразована в отдельную лабораторию инструментальных физико-химических методов исследования.

При проведении экспериментов по поиску эффективных лекарственных средств с помощью спектральных методов возникла необходимость в теоретических исследованиях связи структуры и активности химических органических соединений методами квантовой химии. Работы данного профиля были освоены сотрудником лаборатории, кандидатом физико-математических наук Павлом Павловичем Якуцени.

Методы квантовой химии применялись в исследованиях по оптимизации взаимодействия лекарственных веществ с холинорецепторами, в иммунологических исследованиях по изучению межмолекулярных взаимодействий «антиген-антитело».

Внедрение в медико-биологические исследования математических методов обработки экспериментальных данных и использование ЭВМ привело к созданию в рамках лаборатории группы «Вычислительных ме-

тодов». Институт токсикологии приобрел семь измерительно-вычислительных комплексов типа ИВК. Группу «Вычислительных методов» возглавил кандидат технических наук Виктор Яковлевич Гельман. В неё вошли: научный сотрудник Валерьян Владимирович Трефилов, Светлана Бедрова и др.

Основные разработки группы следующие:

— автоматизация методики «открытое поле». В ручном режиме фиксация поведенческих актов свободного поведения животных была практически невыполнимой задачей, поскольку требовала длительной и трудоемкой расшифровки;

— обработка энцефалографических данных. Использование компьютерной системы позволило не просто снимать энцефалограммы в процессе исследования, но и сохранять их в электронном виде для последующего автоматического анализа;

— сохранение полиграфических данных (ЧД, ЧСС, АД) в процессе эксперимента;

— математическое моделирование фармакокинетических процессов, решение задач химической кинетики, статистическая обработка результатов исследований по токсичности фармакологических препаратов.

В соответствии с требованиями доклинического исследования лекарственных средств перед лабораторией была поставлена задача, связанная с количественным определением содержания лекарственных средств и их метаболитов в биожидкостях с целью изучения фармакокинетики.

Эти задачи потребовали внедрения новых методов исследования: газожидкостной (ГЖХ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), хромато-масс-спектрологии (ГХ/МС).

Приборный парк лаборатории пополнился новыми приборами: жидкостным хроматографом фирмы «Алтекс», Бекман (США), газожидкостными хроматографами серии «Цвет» отечественного производства, квадрупольным масс-спектрометром и масс-спектрометром типа ионная ловушка фирмы «Финниган».

Внедрением новых методов ГХ/МС, ВЭЖХ, ГЖХ занимались специалисты лаборатории: старший научный сотрудник Марина Леонидовна Александрова, научный сотрудник Елена Владимировна Бабаина, старшие инженеры Юрий Павлович Севрюков, Владимир Михайлович Алексеев.

Основными направлениями деятельности лаборатории явились:

— идентификация структуры синтезируемых в отделе химии органических соединений;

— изучение механизмов разрушения СДЯВ;

— изучение фармакокинетики лекарственных средств и их метаболитов;

— изучение фермент-субстратных взаимодействий, взаимодействий «антиген-антитело»;

— автоматизация обработки данных и математическое моделирование медико-биологических научных экспериментов;

— идентификация неизвестных химических органических соединений в объектах окружающей среды и биожидкостях;

— количественное определение химических органических соединений (ксенобиотиков) и их метаболитов в биожидкостях.

В итоге деятельность лаборатории была отражена в результатах совместных исследований коллектива Института токсикологии:

— созданы новые лекарственные средства и компоненты антидотов лечения отравлений СДЯВ;

— изучена фармакокинетика новых лекарственных средств лечения отравлений СДЯВ;

— создана схема токсохимического анализа продуктов питания и воды хозяйственно-питьевого назначения с целью выявления СДЯВ неизвестной химической структуры, которая вошла в методические указания, утвержденные Минздравом СССР;

— созданы новые рецептуры разрушения СДЯВ.

Лаборатория участвовала во многих экспертных работах федерального и регионального уровня:

— идентификация химической природы неизвестных СДЯВ. В частности, в продуктах питания была идентифицирована и количественно определена лизергиновая кислота (1986 г.); в крупной партии рапсового масла из Испании обнаружен анилин (1989 г.);

— установлен спектр химических загрязнителей воды р. Нева (1994 г.), летучих хлорорганических загрязнителей водопроводной воды Ленинграда (1995 г.);

— определена загрязнённость овощной продукции и идентифицированы химические загрязнители овощной продукции, производимой в окрестностях химического полигона Красный Бор (Ленинградская область).

АНТИДОТЫ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ ОТРАВЛЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ

С. П. Нечипоренко, Э. П. Зацепин

Научно-технический прогресс, к сожалению, далеко не всегда использовался на благо человечества. Ярким примером этого является создание боевых отравляющих веществ (БОВ), предпосылки к появлению которых сложились в результате успехов в развитии химической промышленности.

История создания отравляющих веществ — это прежде всего история исследований и разработок, нацеленных на поиск новых потенциальных отравляющих веществ с повышенным уровнем токсичности. Венцом усилий ученых в области создания БОВ явился синтез фосфорорганических отравляющих веществ (ФОВ) — зарин, зоман и вещество типа VX (Ви-газы).

С появлением БОВ перед учеными, и в первую очередь фармакологами и токсикологами, встала задача по созданию эффективных средств профилактики и лечения отравлений этими веществами как военнослужащих, так и гражданского населения. Актуальность этих исследований приобретает особую значимость в наши дни в связи с необходимостью медицинского обеспечения работ по уничтожению химического оружия и возможностью использования ОВ с террористическими и криминальными целями.

Принципы профилактики и терапии интоксикации ФОВ были сформулированы в середине прошлого века и остаются неизменными до настоящего времени и сводятся к следующим положениям:

- защита ацетилхолинэстеразы (АХЭ) от необратимого угнетения ФОВ;
- блокада холинореактивных систем;
- реактивация АХЭ;
- купирование судорожного симптомокомплекса;
- ускорение гидролиза яда;
- угнетение синтеза ацетилхолина;
- симптоматическая терапия.

К сожалению, не все перечисленные принципы удалось реализовать на практике, а именно, ускорение гидролиза яда и угнетение синтеза ацетилхолина.

История терапии интоксикации ФОВ убедительно свидетельствует о том, что только комплексное использование препаратов из разных фармакологических групп позволяет создать активные профилактические и лечебные антидоты. Именно по этому пути и идут фармакологи разных стран мира.

Начиная с 50-х годов прошлого столетия к созданию отечественных антидотов ФОВ подключились научные коллективы Института токсикологии Минздрава СССР и Института военной медицины МО СССР. Между учеными этих коллективов сложилось тесное творческое сотрудничество. Вопрос о целесообразности внедрения в практику того или иного препарата принимался в результате проведения совместных исследований.

Первым антидотом ФОВ был атропин, и в этом качестве он до настоящего времени сохранил свое значение как в России, так и за рубежом.

Атропин, блокируя М-холинореактивные системы, предупреждает или устраняет как периферические, так и центральные проявления интоксикации ФОВ. Введение этого препарата приводит к устранению симптомов перевозбуждения М-холинорецепторов: угнетения дыхания, бронхоспазма, бронхиальной гиперсекреции брадикардии, гипотензии, спазма гладкой мускулатуры кишечника. Все это, вместе взятое, ведет к значительному улучшению состояния пораженного. Однако антагонизм атропина и ФОВ ограничен областью М-холинорецепторов и совершенно не распространяется на Н-холинорецепторы. Между тем действие ФОВ ведет к развитию блока нервно-мышечной передачи, лежащего в основе паралича дыхательной мускулатуры. Поэтому у тяжело пораженного ФОВ атропин, несмотря на устранение бронхоспазма, прекращение секреции желез дыхательных путей и улучшение деятельности дыхательного центра, может не восстановить дыхание, если уже развился паралич дыхательной мускулатуры. В этом случае помочь могут только искусственное дыхание и реактиваторы холинэстеразы. Тем не менее роль атропина в лечении пораженных ФОВ чрезвычайно важна и он должен применяться при первых признаках интоксикации.

Учитывая недостатки атропина, как средства антидотной терапии, в институте был развернут целенаправленный синтез препаратов холинолитического типа действия. В результате сотрудничества ведущих фармакологов страны, С. В. Аничкова и С. Н. Голикова, и химика-синтетика С. Г. Кузнецова были синтезированы первые отечественные холинолитики. Фармакологами института изучено несколько сотен соединений подобного типа действия. Среди них обнаружены активные антагани-

сты ФОВ, которые были использованы в качестве самостоятельных лечебных средств и вошли в состав антидотных рецептов.

Изучение патогенеза интоксикации ФОВ убедительно продемонстрировало, что эффективные антидоты ФОВ должны блокировать как М-, так и Н-холинорецепторы. Поэтому в состав первого советского антидота ФОВ были включены холинолитики, обладающие этими свойствами, а именно: амизил (М-холинолитик) и спазмолитин (Н-холинолитик). Этот антидот получил название сафолен — советский антифосфин и в 1950 г. был принят на снабжение медицинской службы Советской армии, а авторы — С. В. Аничков, С. Г. Кузнецов и Н. Н. Савицкий были удостоены звания лауреатов Сталинской премии.

В 1954 г. на основе мощного центрального М-холинолитика циклозила была создана жидкая лекарственная форма антидота, значительно превосходящего по активности сафолен. К сожалению, циклозил оказывает выраженное побочное действие на центральную нервную систему и зрение здорового человека. Это обстоятельство заставляет применять препарат с осторожностью, особенно при легких степенях отравления, когда симптомы интоксикации могут уступать место признакам передозировки холинолитика.

1958 год ознаменовался созданием таблетированной формы профилактического антидота для медицинской службы гражданской обороны, получившего название тарен. Эта рецептура включала в состав циклозил, периферический М-холинолитик хлорозил, апрофен, сочетающий центральное М- и Н-холинолитическое действие. Для уменьшения побочного действия в состав антидота введен карбохолин. Тарен входил в состав аптечки индивидуальной АИ-2 и мог применяться как лечебное средство при первых признаках интоксикации. Действие препарата развивается через 20–25 минут и продолжается около трех часов. В зависимости от степени отравления принимается одна или одновременно две таблетки. Тарен с успехом применялся для лечения людей, отравленных фосфорорганическими ядохимикатами.

Важным шагом на пути создания антидота ФОВ явилось внедрение в 1962 г. в медицинскую практику реактиватора холинэстеразы дипироксима (известен за рубежом под шифром ТМБ-4), который явился первым отечественным препаратом подобного типа действия. Использование дипироксима совместно с атропином оказалось высокоэффективным для лечения отравлений бытовыми фосфорорганическими соединениями.

Наличие у циклозила выраженного побочного эффекта делало невозможным его использование в качестве антидота само- и взаимопомощи.

Основные этапы разработки антидотов ФОВ в Институте токсикологии

№ п/п	Год внедрения	Препарат	Назначение
1	1950	Сафолен*	Лечебный антидот
2	1954	Сафолен-31 (циклозил)	Лечебный, врачебный антидот
3	1958	Сафолен-58 (тарен)	Антидот для гражданского населения
4	1965	П-3	Профилактический антидот
5	1966	Афин**	Антидот само- и взаимопомощи
6	1980	П-6**	Профилактический антидот
7	1983	Будаксим	Антидот само- и взаимопомощи
8	1999	П-10М	Профилактический антидот
9	2002	Карбоксим	Реактиватор холинэстеразы
10	2003	Пеликсим	Антидот само- и взаимопомощи

Примечания:

*Разработчики С. В. Аничков, Н. Н. Савицкий, С. Г. Кузнецов удостоены Сталинской премии.

**Разработчики удостоены Государственной премии СССР.

Профилактические антидоты разработаны совместно с НИИ военной медицины и Военно-медицинской академией.

Поэтому пред институтом была поставлена задача создать высокоэффективный, хорошо переносимый, не нарушающий бое- и трудоспособности военнослужащих антидот.

Такой антидот под названием афин был создан и в 1966 г. принят на снабжение медицинской службы армии в качестве антидота само- и взаимопомощи. Создатели этого препарата С. Н. Голиков, С. Г. Кузнецов, Ю. Н. Стройков и их соавторы были удостоены Государственной премии.

В состав афина входят пентифин, обладающий умеренно выраженной центральной М- и Н-холинолитической активностью, апрофен, ганглиоблокатор нанофин и фенамин, использованный в качестве антагониста побочных центральных эффектов. Антидот выпускался в растворе в шприц-тюбиках.

Афин обладал выраженной антидотной активностью при отравлении одной смертельной дозой зомана, зарина или вещества типа VX и должен был применяться военнослужащими при подозрении на отравление ФОВ или при первых признаках интоксикации. На фоне развившихся судорог афин было необходимо вводить в двойной лечебной дозе. Введение антидота в одной лечебной дозе здоровому человеку не вызывало существенных изменений со стороны умственной и физической работоспособности.

В 70-х годах прошлого столетия сотрудники института по заданию Минздрава СССР совместно с Всесоюзным НИИ ветеринарной вирусологии и микробиологии Минсельхоза СССР проводили работы по со-

зданию лечебно-профилактического антидота для защиты сельскохозяйственных животных от поражающего действия ФОВ. Итогом этой работы явилось создание комплексной рецептуры, получившей название ПЛ-1, предназначенной для аэрозольной защиты животных.

В 1983 г. на снабжение медицинской службы армии вместо афина был принят новый антидот само- и взаимопомощи будаксим, в состав которого впервые были включены реактиваторы холинэстеразы и центральный М-холинолитик, обладающий сравнительно слабым периферическим действием. Сочетание в будаксime указанных препаратов обеспечивает его высокую эффективность при отравлении ФОВ и хорошую переносимость здоровым человеком. Будаксим по антидотной активности значительно превосходит афин, особенно при отравлении веществом типа VX.

При отравлении ФОВ и последующем лечении будаксимом наблюдается выраженная реактивация холинэстеразы как в крови и периферических тканях, так и в центральной нервной системе, что обеспечивает быстрое восстановление нарушенных функций организма. Будаксим в двойной лечебной дозе может применяться совместно с противосудорожными средствами в случае затянувшихся судорог, что свидетельствует о возможности его использования в качестве средства доврачебной и врачебной помощи на этапах медицинской эвакуации.

Среди оксимов нового поколения, синтезированных за рубежом, следует отметить группу так называемых НИ-оксимов, или оксимов Хагедорн, и в первую очередь биспиридиниевый монооксим НИ-6.

По сравнению с пралидоксимом и обидоксимом соединение НИ-6 проявляет более высокую способность реактивировать ацетилхолинэстеразу, ингибированную зарин, зоманом, циклозарин, и веществом VX. К недостаткам НИ-6 следует отнести нестабильность в водных растворах, поэтому его практическое применение в качестве антидота при оказании само- и взаимопомощи возможно только при использовании дорогостоящих двух- или трехкамерных шприцев-автоинъекторов.

В Институте токсикологии в последние десятилетия под руководством И. Н. Сомина также проводились работы по поиску и внедрению в медицинскую практику новых реактиваторов холинэстеразы, более эффективных, чем их предшественники. Это направление оказалось актуальным, поскольку в России в конце 2001 года сложилась ситуация, когда в силу ряда обстоятельств медицинская практика столкнулась с отсутствием оксимов, предназначенных для лечения отравлений фосфорорганическими соединениями. В результате проведенных исследований был синтезирован реактиватор холинэстеразы карбоксим.

Карбоксим относится к ряду бис-четвертичных соединений, содержащих одну оксимную группу. Особенностью его структуры является то, что один четвертичный атом азота находится в пиридиниевом цикле, а второй — в боковой алифатической цепи, в то время как в молекуле Н1-6 оба четвертичных атома азота расположены в пиридиниевых циклах. Как известно, алифатические структуры, в отличие от циклических, обладают большей конформационной подвижностью, что способствует биологической активности соответствующих химических соединений.

Еще одной отличительной особенностью карбоксима от Н1-6 является отсутствие в его структуре лабильного ацетального фрагмента (кислородного мостика), который в присутствии альдоксимной группы в положении 2 пиридиниевого цикла может легко гидролизироваться в растворах. Эти особенности строения карбоксима обуславливают новые фармакологические свойства и более высокую стабильность его водных растворов.

Биохимические исследования тканей крыс, отравленных ФОВ, показали, что наряду с реактивацией ацетилхолинэстеразы крови, сопоставимой с эффектом оксимов первого поколения, карбоксим, введенный внутримышечно, на 15–30% (в зависимости от конкретного ФОВ) реактивирует угнетенную холинэстеразу головного мозга. Механизмы проникновения данного реактиватора через гематоэнцефалический барьер подлежат изучению. Однако уже имеющиеся данные дают возможность объяснить результаты токсикологических экспериментов, в которых было установлено, что по собственной антидотной эффективности (способность предотвращать гибель животных от 1 DL99 ФОВ) карбоксим существенно превосходит дипироксим (ТМБ-4), не проникающий в головной мозг.

В исследованиях, посвященных изучению влияния реактиваторов на защитную эффективность атропина при экспериментальной интоксикации ФОВ (зарин, зоман, VX), было выявлено, что сочетанное применение атропина и карбоксима достоверно повышает защитный индекс по сравнению с таким же показателем при использовании одного холиноблокатора. Наиболее выражено усиливается антидотное действие атропина при отравлении веществом VX. Обращает на себя внимание достоверное повышение защитной эффективности атропина при совместном его использовании с карбоксимом на фоне интоксикации зоманом, в то время как при введении дипироксима проявляется тенденция к снижению защитного индекса атропина.

Показано, что на втором этапе взаимодействия биспиридиниевых диоксимов, содержащих альдоксимную группу в положении 4 пиридиниевого кольца, с ингибированной зоманом ацетилхолинэстеразой обра-

зуются фосфонилированные оксимы. Эти соединения стабильны и проявляют токсическое действие, сопоставимое с токсичностью исходного эфира метилфторфосфоновой кислоты (зоман), что может увеличить тяжесть отравления. В то же время фосфонилированные 2-альдоксимы — продукты взаимодействия карбоксима и НИ-6 с угнетенной зоманом холинэстеразой малостабильны и быстро разрушаются, не оказывая токсического действия. Образование фосфонилированных (фосфорилированных) оксимов возможно и при прямом взаимодействии реактиваторов с ФОВ.

Особенности химической структуры карбоксима, определяющие устойчивость его молекулы в отношении гидролитического расщепления, позволили создать лекарственную форму препарата в виде водного раствора со сроком хранения не менее трех лет при температуре до +25 °С. В настоящее время в России разрешено медицинское применение карбоксима.

Начало XXI в. ознаменовалось созданием в институте антидота само- и взаимопомощи нового поколения — пеликсима. Производство антидота освоено в промышленном масштабе. Создатели карбоксима и пеликсима получили патенты на изобретения этих уникальных препаратов.

Необходимо отметить, что первоочередной задачей, стоящей перед отечественными фармакологами и токсикологами, является создание на основе последних достижений в области лечения отравлений антидота для медицинской службы гражданской обороны.

Завершая настоящий обзор, нельзя с сожалением не отметить, что у нас в стране до сих пор не налажено производство автоинъекторов для антидотов ФОВ. Введение в организм антидотов с помощью автоинъекторов позволяет максимально приблизить медицинскую помощь к пострадавшим, сделать её более быстрой и надежной, чем в случае применения шприц-тюбиков.

Эффективные препараты из соединений традиционных классов, воздействующих на базисные механизмы токсичности ФОВ, в сочетании с соединениями, оптимизирующими действие специфических средств терапии и облегчающими их переносимость человеком, были взяты отечественными токсикологами за основу разработки комплексных рецептов антидотов, предназначенных для применения в очаге химического поражения и на первых этапах медицинской помощи. В 50–80-х годах прошлого столетия были созданы лечебные антидоты сафолен и циклозил, антидот для медицинской службы гражданской обороны тарен, антидоты само- и взаимопомощи афин и будаксим, реактиватор холинэстеразы дипироксим. В последние годы завершено внедрение в медицинскую практику антидота само- и взаимопомощи пеликсима и реактиватора холин-

эстеразы карбоксима, которые по защитной эффективности превосходят аналогичные зарубежные противоядия и хорошо переносятся здоровыми людьми, не нарушая их физической и умственной работоспособности.

Углубленное изучение механизмов токсического действия фосфорорганических соединений, основанное на современных достижениях молекулярной биологии, нейрохимии и нейрофизиологии, будет способствовать созданию новых, нетрадиционных медикаментозных средств, воздействующих на ключевые звенья нейротоксических процессов. Это касается избирательных лигандов определенных подтипов рецепторов различных нейромедиаторов и средств, вмешивающихся в их метаболизм; антагонистов рецепторов возбуждающих аминокислот и антагонистов кальция; соединений, обладающих антиоксидантным действием и способных предупреждать перекисное окисление липидов. Включение наиболее эффективных препаратов из этих групп в схему лечения отравлений нервно-паралитическими ядами позволит увеличить защитный ресурс используемых в настоящее время антидотов фосфорорганических отравляющих веществ.

РАЗРАБОТКА ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПРОТИВОХИМИЧЕСКОГО ПАКЕТА

Р. К. Глушков, Г. В. Рутковский, В. К. Сибиряков

Актуальность разработки индивидуального противохимического пакета (ИПП) была обусловлена необходимостью быстрого и качественного обезвреживания ОВ в первую очередь на открытых участках кожи (кисти рук, лицо, шея) человека. По мере появления новых ОВ, совершенствования средств их применения росли требования к разрабатываемым полидегазирующим рецептурам, и задача создания ИПП выросла в крупную многоплановую проблему военной химии и токсикологии. Именно поэтому в течение нескольких десятилетий она оказалась в сфере научной деятельности ряда научных коллективов, в том числе и Института токсикологии.

С момента создания нашего института некоторые вопросы создания дегазирующих рецептур, в частности для дегазации ОВ кожно-нарывного действия, разрабатывались коллективами нескольких лабораторий: лаборатории противохимической защиты (А. И. Киселев), индикации и коллективных средств защиты (И. И. Лощинин, В. Н. Троицкий), лаборатории дегазации (Л. А. Караманенко). Однако в этот период в институте не было создано дегазирующих рецептур, имеющих практическое значение. Принятый на снабжение медицинской службой армии перед Великой Отечественной войной ИПП-5 надежно дегазировал иприт и люизит на открытых участках кожи. Но еще до окончания войны стало ясно, что рецептура ИПП-5, имеющая в своем составе в качестве действующего начала монохлорамин Б, перестала соответствовать предъявляемым к рецептурам требованиям, поскольку она не дегазировала новые ОВ — азотистый иприт и высокотоксичные фосфорорганические ОВ (табун, зарин, зоман). Это было обусловлено резким различием в химической природе двух групп ОВ, что приводило к серьезным трудностям в изыскании полидегазирующих рецептур для ИПП.

Предполагалось, что для решения задачи возможны два пути:

- создание пакета из двух рецептур, каждая из которых дегазирует лишь одну группу ОВ;
- создание полидегазирующей рецептуры, разрушающей одновременно ОВ из группы ипритов и яды из группы ФОВ.

На первый взгляд казалось, что разработка пакета из двух рецептур является хотя и не лучшим, но более реальным и простым решением зада-

чи. И в скором времени усилиями нескольких институтов были созданы двухрецептурные ИПП (ИПП-51 и ИПП-7). Одна из рецептов, содержащая крезолат натрия, дегазировала ФОВ, другая на основе хлорамина разрушала иприты. Но оказалось, что ИПП такого типа сложны по конструкции (одна из дегазирующих рецептов готовилась *ex tempore*) и неудобны при применении на практике (большая длительность обработки).

Стало очевидно, что ИПП с полидегазирующей рецептурой имеет принципиальные преимущества, но создать такую рецептуру, одинаково эффективно дегазирующую ФОВ и иприты, оказалось непросто — для этого потребовались годы напряженной работы.

1. Разработка полидегазирующей рецептуры для ИПП

Возможны два подхода к созданию полидегазирующей рецептуры для ИПП:

- смешение в одной рецептуре нескольких реагентов, каждый из которых разрушает определенную группу ОБ;
- использование одного реагента для дегазации всех ОБ.

Попытки сочетания в одной рецептуре щелочных и хлорирующих агентов натолкнулись на непреодолимые трудности. Поэтому второй путь представлялся единственным перспективным.

Именно в этом направлении в 1951 г. в Институте токсикологии группой сотрудников (Т. Н. Верниковская, Г. И. Гимпельсон, Л. Е. Хононов и др.) под руководством С. Г. Кузнецова были начаты планомерные исследования. В основу этих исследований, которые в конце концов привели к созданию полидегазирующей рецептуры, положена теория нуклеофильного замещения у насыщенного атома углерода. Успеха удалось добиться благодаря детальному исследованию бимолекулярного процесса нуклеофильного замещения по наиболее лабильным связям С-С1 в иприте и Р-Н (или -СН) в ФОВ. Было показано, что достаточно высокой нуклеофильной способностью в отношении ОБ обладают алкоholes и меркаптиды в смеси спиртов и биполярных апротонных растворителей, например диметилформаида (ДМФА).

В результате исследований в 1959 г. была разработана рецептура 75-М, представляющая собой 15% раствор меркаптида (2,2-димеркаптодиэтилового эфира) натрия в смеси ДМФА и этилцеллозольва (1 : 1). Эта рецептура полностью удовлетворяла требованиям как по дегазирующей эффективности по отношению ко всем известным к тому времени табель-

ным ОВ, так и по раздражающему действию на кожу. Рецептура прошла все необходимые испытания, и осуществлено ее опытное производство.

Вскоре после решения проблемы появилось новое табельное ФОВ — вещество типа VX. Рецептура 75-М оказалась неэффективной в отношении этого ОВ. Кроме высокой химической стойкости вещества типа VX оно обладает большой скоростью проникновения через кожу и выраженной кожно-резорбтивной токсичностью. Поэтому перед разработчиками ИПП встала проблема создания рецептур, разрушающих вещество типа VX в течение нескольких минут. Для решения этой задачи был использован уже оправдавший себя принцип нуклеофильного замещения и подобраны агенты и условия разрушения связи P-S в веществе типа VX. Используя алкогольаты натрия (этилцеллозольват и изопропилат) в смеси этилцеллозольва и ДМФА в 1962 г., в Институте токсикологии была создана рецептура 97, эффективно разрушающая как иприт, так и яды из группы ФОВ, включая вещество типа VX.

Таким образом, впервые не только у нас в стране, но и в мире была показана принципиальная возможность создания полидегазирующей рецептуры на основе единого принципа разрушения ОВ.

В этот период начинается более активное участие токсикологов в решении данной проблемы. Под руководством В. Е. Шелохановой сотрудниками лаборатории токсикологии Б. Г. Мотылевым, Р. В. Королевым, К. С. Гавриленко начинают осуществляться не только систематические исследования дегазирующей эффективности рецептур, их раздражающего действия, но и целенаправленный поиск подходящих растворителей с учетом экспериментально найденных токсикологических характеристик. Эти исследования способствовали корректировке оптимального состава рецептуры 97, которая в 1963 г. прошла комиссионные испытания и была рекомендована для подразделений ГО СССР и гражданского населения. В промышленных условиях была получена опытная партия рецептуры 97.

В 1964 г. перед рецептурами ИПП были поставлены новые, более жесткие требования, а именно большая дегазирующая эффективность и меньшее раздражающее действие на кожу. Поэтому было решено сосредоточить усилия на доработке рецептуры 97. В связи с этим началось многолетнее тесное и плодотворное сотрудничество учреждений-соисполнителей не только в разработке полидегазирующих рецептур, но и в решении теоретических и методических проблем.

Объединенными усилиями удалось создать новый вариант — рецептуру 16, обладающую высокой дегазирующей эффективностью и менее

выраженным раздражающим действием. В 1966 г. успешно проведены испытания нового пакета ИПП-8 на основе рецептуры 16, пакет был принят на снабжение медицинской службы армии, а в 1969 г. начался промышленный выпуск ИПП-8. Наиболее ярким показателем дегазирующей эффективности рецептуры 16 является то, что в опытах на кроликах при плотности заражения 1 г/м^2 она за 1 мин обезвреживает около 70 смертельных доз наиболее токсичного ОВ — вещества типа VX.

Таким образом, была успешно решена чрезвычайно сложная и важная задача: медицинские службы СССР получили ИПП, не имеющий аналогов за рубежом, причем наиболее существенный вклад в решение проблемы был сделан специалистами Института токсикологии.

В дальнейшем ИПП-8 совершенствовался, и в нашем институте был создан и запущен в производство в 1971 г. ИПП-8А на основе рецептуры 21 (в состав которой входили элилцеллозольват натрия в смеси этилцеллозольва и ДМФА), а в другом учреждении разработаны ИПП-8Б и ИПП-9М с рецептурой 266, в которой ДМФА был заменен на диметил-ацетамид.

В конце 1960-х — начале 1970-х годов в институте значительно возросло количество молодых исследователей — разработчиков рецептур. Среди химиков — это Л. В. Шепшелевич, Р. К. Глушков, Т. Б. Сердобинцева, Г. В. Рутковский, Б. А. Моисеев, О. С. Фомина, А. В. Бегунов, И. М. Вишняков, Г. М. Вишняков. В 1978 г. по инициативе руководителя проблемы профессора С. Г. Кузнецова в рамках отдела химии была создана физико-химическая лаборатория (заведующий Р. К. Глушков), нацеленная на поиск новых принципов разрушения ОВ и разработку дегазирующих рецептур. Постепенно увеличивалось число токсикологов (заведующий лабораторией С. И. Локтионов), работающих по этой проблеме. Наряду с опытным К. С. Гавриленко в работу включились М. В. Марченко, З. И. Котова, В. К. Сибиряков, Л. А. Джапаридзе. Были также привлечены сотрудники других специальностей: биохимики (Н. И. Лукшина, Л. Е. Свирелкина), патоморфологи (В. В. Глинчиков, Е. Б. Оболенская, Н. В. Владеева), сотрудники отдела научно-медицинской информации (Г. П. Буданова, Р. П. Чередниченко).

Такое расширение числа специалистов было обусловлено появлением новых, более сложных задач, поставленных перед разработчиками средств дегазации. Среди них следует выделить: создание дегазирующей рецептуры для гражданского населения на основе препаратов бытовой химии; разработка композиций нового типа — полидегазирующих защитных рецептур; создание единой рецептуры для дегазации ОВ на коже и одежде человека.

2. Разработка дегазирующих рецептов на основе препаратов бытовой химии

На Институт токсикологии была возложена задача по разработке более дешевых и доступных дегазирующих рецептов, приготовленных на основе препаратов бытовой химии и моющих средств, с целью защиты гражданского населения.

В результате экспериментальной проработки специалистами института были предложены 4 варианта водно-щелочных перекисных рецептов (П-15), которые можно легко и быстро приготовить в домашних условиях, используя доступные компоненты. Они эффективно обезвреживают на коже и одежде наиболее высокотоксичные ФОВ (VX и зоман) и пригодны для защиты от перкутанных поражений всего контингента населения, включая детей.

Разработанные в институте инструкция и памятка по применению и приготовлению вариантов рецептуры П-15 в домашних условиях из доступных населению препаратов бытовой химии были утверждены и получили силу официальных документов в 1975 г.

3. Создание полидегазирующих защитных рецептов

Разработанные рецепты ИПП на основе алкоголятов натрия обладают высокой дегазирующей активностью и стабильностью при хранении (15 лет и более), но имеют и ряд недостатков, а именно:

- эти рецепты не образуют на коже защитного слоя, способного предохранять от повторного воздействия ОВ;
- обладают достаточно выраженным раздражающим действием на кожу и особенно слизистые глаз;
- чувствительны к влаге и углекислоте воздуха.

Учитывая возможность повторного заражения ядом (при дальнейшем оседании аэрозоля ОВ или при контакте с зараженными предметами), возникла необходимость в создании рецептуры, способной обеспечить защиту кожи как до, так и после применения противником ОВ, то есть рецептуры, сочетающей в себе защитные и дегазирующие свойства. Поскольку такая рецептура должна наноситься на кожу на достаточно длительный период времени, она должна обладать хорошими эксплуатационными свойствами и оказывать минимальное раздражающее действие на кожу. Таким образом, возникла очень сложная проблема создания принципиально нового средства профилактики перкутанного воздействия ОВ — полидегазирующей защитной рецептуры (ПДЗР).

Работы по созданию ПДЗР начались в институте еще в 1968 г. и проводились в основном в двух направлениях, по пути создания пленкообразующих или загущенных рецептур. В основу их действия был положен хорошо зарекомендовавший себя принцип нуклеофильного замещения.

Лучшие из созданных образцов пленкообразующих ПДЗР проявляли высокую дегазирующую активность и быстро образовывали на коже защитное пленочное покрытие. Однако этот защитный слой не обладал хорошими эксплуатационными свойствами и соответственно не обеспечивал защиту от проникновения ОВ в течение требуемых 15 мин.

При разработке так называемых загущенных ПДЗР, представляющих собой растворы алкоголятов щелочных или щелочно-земельных металлов в олигомерных растворителях (полиэфир, полиэтиленимины, полиэтиленгликоли), достигнуты более положительные результаты. Уже первые образцы таких ПДЗР на основе этилцеллозольвата натрия обладали необходимыми дегазирующими и защитными свойствами, но значительно раздражали кожу. Этот недостаток был устранен путем замены натрия на барий. Созданная в институте в 1972 г. рецептура З-2Ва в основном отвечала требованиям и явилась первой ПДЗР, представляющей практический интерес. Однако сведения о токсичности бария не позволили двигать ее дальше.

В 1974 г. в институте была разработана ПДЗР, представляющая собой раствор этилцеллозольвата кальция в смеси полиэтиленгликоля и полиэфира Д-500. Один из вариантов этой рецептуры З-36Д, а также аналогичная по составу рецептура ДМ-17, разработанная московскими специалистами, прошли всесторонние испытания. Но в это время появилось новое требование к средствам такого рода, которое еще более осложнило и без того трудную ситуацию по созданию ПДЗР. Оказалось, что легколетучие ФОВ — зарин, зоман, опасны в подмасочном пространстве надетого противогаза. Испаряясь там, они создают так называемый вторичный ингаляционный эффект. Поэтому ПДЗР должны предотвращать или по крайней мере снижать вторичные ингаляционные поражения.

Для решения этой проблемы, а также дегазации и защиты в рамках одной ПДЗР потребовалось более 5 лет. За это время были решены многие теоретические вопросы механизма дегазирующего и защитного действия рецептур, найден метод математического описания процесса проникновения ОВ через кожу, математическая модель испарения ОВ из слоя рецептуры или с ее поверхности.

Успешному выполнению поставленных задач во многом способствовали токсикологические исследования процессов взаимодействия ОВ на

кожных покровах как с компонентами рецептур, так и с самими рецептурами. Существенный вклад был внесен токсикологами в изучение кожно-резорбтивной токсичности рецептур и их компонентов, установление связи между химической структурой и раздражающим действием на кожу, исследование сочетанного применения ПДЗР и антидотов.

Совместные исследования специалистов учреждений-соисполнителей завершились разработкой двух ПДЗР (ДМЗ и Ланглик), которые прошли широкие межведомственные комиссионные и эксплуатационные испытания. С 1983 г. развернуты опытно-конструкторские работы по созданию нового защитно-дегазирующего ИПП, снаряженного рецептурой Ланглик, имеющей некоторые преимущества перед ДМЗ.

На базе рецептуры Ланглик был создан ИПП-10 (металлический баллончик с рецептурой), который в 1987 г. был принят на снабжение Вооружённых сил. В последующие годы проводились работы по созданию ИПП пленочно-тампонного типа, и в 2002 г. на снабжение был принят пакет ИПП-11 Ланглик (ТУ 9398-110-04872702-99). Этот пакет представляет набор запаянных полиэтиленовых конвертов, в которых находятся тампоны, пропитанные рецептурой Ланглик. Практическое применение ИПП-11 предполагает вскрытие одного конверта для заблаговременной защиты кожи рецептурой и использование второго (а при необходимости — и третьего) конверта для дегазации в случае попадания ОВ на защитный слой рецептуры.

В ходе разработки ИПП-11 были изучены защитные, дегазирующие и защитно-дегазирующие свойства рецептуры пакета ИПП-11 в экспериментах на животных, в том числе и при уменьшенных расходах рецептуры пакета; проведен выбор материалов для тампона пакета; определены оптимальные размеры и насыщенность тампона пакета рецептурой; разработаны методические документы, с использованием которых были проведены испытания специфических свойств, безвредности и эксплуатационных характеристик пакета ИПП-11.

Специалисты института приняли участие в организации и проведении медико-эксплуатационных и государственных испытаний пакета ИПП-11.

Новый пакет по сравнению с ИПП-10 является более удобным, экономичным и по ряду показателей более эффективным в отношении ОВ.

В рамках НИР по договорам с ГосНИИОХТ в Институте токсикологии была экспериментально установлена высокая противоожоговая эффективность как рецептуры Ланглик, так и тампонов ИПП-11, пропитанных этой рецептурой.

Заключение

В процессе создания ИПП в Институте токсикологии проводился научный поиск различных путей обезвреживания ОВ. Среди исследованных многочисленных нуклеофильных реагентов (алкоголяты металлов, меркаптиды, оксимы илиды фосфора, кобалооксим) лишь первые проявляли требуемую дегазирующую активность и были использованы для практических целей в рецептурах ИПП-8 и ДМЗ.

Попытки найти универсальный сорбент для связывания всех ОВ не увенчались успехом. Разработанные нами модельные рецептуры на основе смеси сорбентов для разных ОВ в олигомерных растворителях значительно уступали по эффективности в отношении ОВ существующим ПДЗР.

Проведенное изучение мицеллярных водных систем позволило получить новые данные о механизме мицеллярного катализа разрушения ФОВ и разработать достаточно эффективные рецептуры в отношении ОВ типа VX и зомана, но инертные в отношении иприта.

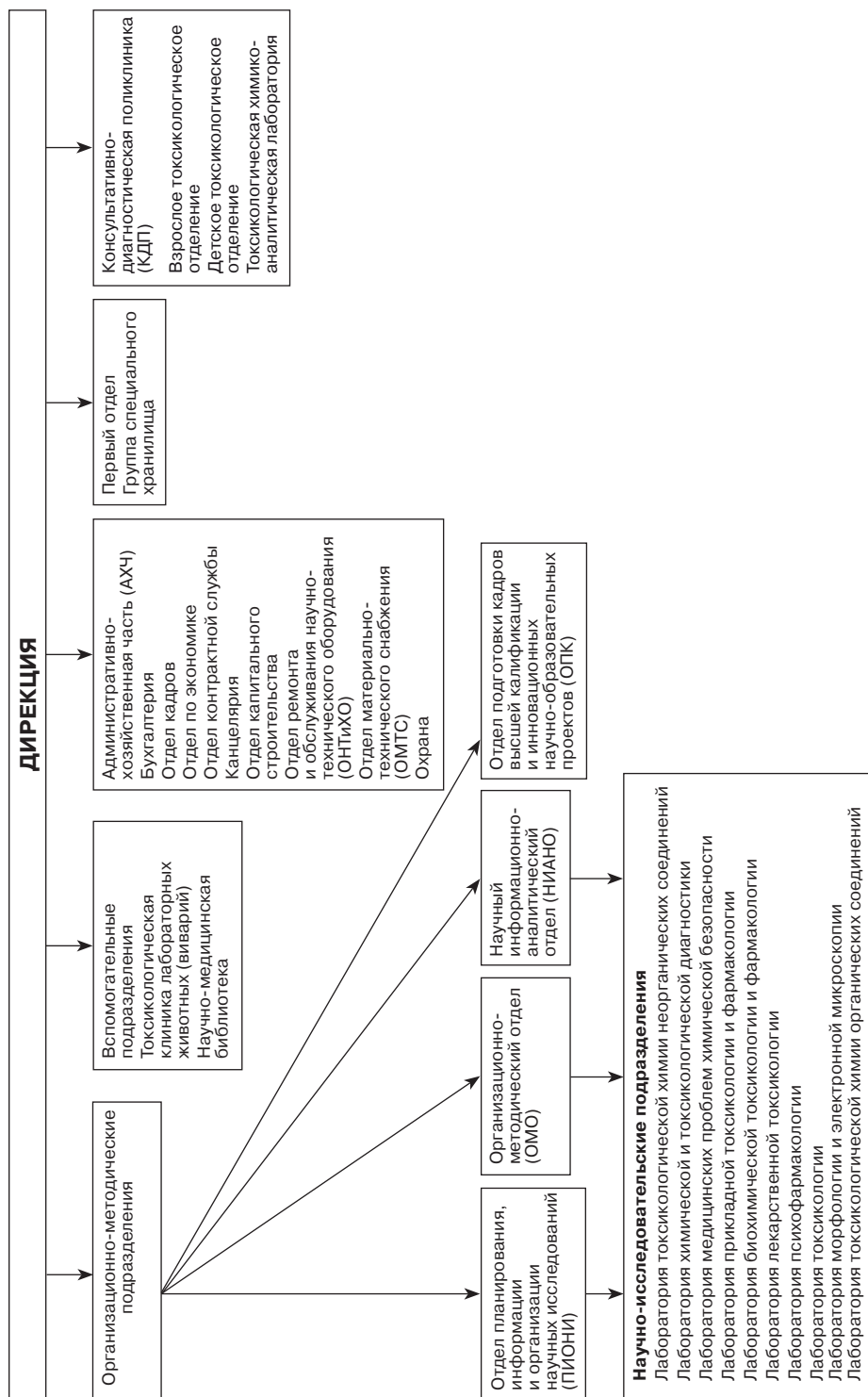
Определенные надежды возлагались на использование металлокомплексного катализа разрушения ОВ в органических средах. Однако, как и в случае сорбентов, катионы металлов проявляют избирательную активность в отношении того или иного ОВ, что значительно усложняет создание рецептур, превосходящих по эффективности существующие.

Для оценки дегазирующих, защитных и эксплуатационных свойств разрабатываемых рецептур в учреждениях-соисполнителях и в дальнейшем на комиссионных испытаниях необходимо было разработать методики этих испытаний. Эти работы были завершены к 1981 г. и реализовались в виде «Руководства по испытаниям дегазирующих и защитных рецептур», которое стало основным методическим пособием для специалистов по оценке рецептур на всех этапах их разработки.

Итогом многолетней работы Института токсикологии в направлении обезвреживания ОВ на открытых участках кожи явились разработка дегазирующей рецептуры типа 21 и создание на ее основе ИПП-8А (и аналогичных ИПП), а также создание дегазирующе-защитного пакета ИПП-11 на основе рецептуры Ланглик.

**ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ —
ДЕНЬ СЕГОДНЯШНИЙ**

СТРУКТУРА ИНСТИТУТА



**ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ —
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФМБА РОССИИ**

*Е. Ю. Бонитенко, В. А. Баринов, М. Б. Иванов,
А. Н. Петров, И. А. Шабунова*

27 апреля 2005 года вышло Распоряжение Правительства Российской Федерации № 492-р о передаче Института токсикологии в числе других организаций и учреждений в ведение Федерального медико-биологического агентства (ФМБА России). Приказом ФМБА России № 243 от 30.05.2005 г., а затем № 129-У от 20.05.2011 г. государственное учреждение Института токсикологии Министерства здравоохранения РФ было переименовано в Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН ИТ ФМБА России). Следует отметить, что руководитель агентства В. В. Уйба, его заместитель М. Ф. Киселёв, сотрудники Управления научных исследований Г. Н. Галкин, В. И. Вареник, В. А. Николаев сделали всё возможное, чтобы облегчить институту трудности переходного периода и сохранить работоспособность его научного коллектива. Положение облегчалось тем, что заместитель руководителя М. Ф. Киселёв, сотрудники Управления научных исследований агентства хорошо знали Институт токсикологии, с которым ещё правопреемник ФМБА России — Федеральное управление «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ работало по договорам, связанным с разработкой антидотных средств для медицинского обеспечения уничтожения химического оружия. Тесные творческие контакты ещё с советских времён связывали учёных института с коллегами из НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека (Санкт-Петербург) и НИИ гигиены, токсикологии и профпатологии (Волгоград) ФМБА России. Поэтому уже с середины 2005 года институт приступил к выполнению работ в соответствии с задачами, решаемыми ФМБА России.

Приказом ФМБА России № 91 от 05.04.2006 года «О научно-техническом совете федерального медико-биологического агентства» директор Института токсикологии был введён в состав совета, а институт был определён базовой организацией проблемной комиссии № 4 «Токсикология, гигиена, профпатология, индикация, дегазация при работе с высокотоксичными веществами» научно-технического совета ФМБА России.

В апреле 2007 года руководство ФМБА России пошло навстречу А. Н. Петрову и освободило его от должности директора института по собственному желанию. Директором института был назначен С. П. Нечипоренко, до этого 15 лет проработавший заместителем директора по научной работе. А. Н. Петров перешёл на должность заведующего лабораторией. Заместителем директора по научной работе в июле 2007 года стал доктор медицинских наук Е. Ю. Бонитенко, ранее работавший во Всероссийском центре экстренной и радиационной медицины МЧС России.

В мае 2010 года исполнилось 75 лет со дня основания Института токсикологии. В связи с этим 6 сотрудников института были награждены почётной грамотой Минздравсоцразвития России, 13 — почётной грамотой Федерального медико-биологического агентства, а 19 сотрудникам была объявлена благодарность руководителем ФМБА России. В честь юбилея института была проведена научная конференция, на которой с докладами выступили ведущие токсикологи России. В знак признания заслуг института перед отечественной токсикологией в журнале «Токсикологический вестник» (№ 3, май — июнь 2010 г.) были опубликованы поздравление коллективу Института токсикологии от редколлегии журнала «Токсикологический вестник», ФГУЗ «Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ» и Всероссийской общественной организации токсикологов, а также доклады учёных-токсикологов, принявших участие в юбилейной конференции. К 75-летию института были изданы коллективная монография «Федеральное государственное учреждение науки ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ 75 лет» под редакцией С. П. Нечипоренко и А. Н. Петрова, «Труды Института токсикологии, посвящённые 75-летию со дня основания» под редакцией С. П. Нечипоренко. В том же году вышла в свет первая часть руководства для врачей «Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами» под редакцией Ю. Ю. Бонитенко и С. П. Нечипоренко. В представленных материалах наряду с освещением актуальных проблем различных направлений современной токсикологии был подробно изложен славный путь института, его достижения и перспективы, воздано должное памяти замечательных учёных, трудившихся в его стенах. Подведение итогов за определённый период существования научного учреждения позволяет объективно оценить достигнутое и на этой основе определить перспективные пути его дальнейшего развития.

Руководство и научный коллектив института, приступив к выполнению исследований в статусе федерального учреждения науки ФМБА России, понимали, что работы, направленные на обеспечение химической безопасности страны, остаются приоритетными для института. В связи

с этим были определены основные направления исследований института на ближайшие годы. Среди них следует выделить работы по созданию средств медикаментозной защиты от высокотоксичных химических веществ. Патентами РФ на изобретения были защищены внедрённые в медицинскую практику антидоты ФОВ нового поколения — карбоксим и пеликсим. В 2010 году для медицинского обеспечения работ по уничтожению химического оружия и терапии отравлений высокотоксичными фосфорорганическими соединениями были разработаны и утверждены ФМБА России методические рекомендации и инструкция по профилактике и лечению поражений отравляющими веществами граждан, занятых на работах с химическим оружием. Сотрудники института приняли активное участие в разработке, доклинической оценке и внедрении лекарственных форм оригинального отечественного антидота угарного газа и продуктов горения — ацизола.

Другим важным направлением исследований является разработка новых технологий диагностики и лечения последствий неблагоприятного воздействия химических факторов окружающей среды. Именно химическая нагрузка, выходящая по интенсивности за пределы адаптационных возможностей организма, является причиной роста как общей заболеваемости, так и специфической, химически детерминированной, в виде различных форм токсического процесса. Здесь следует отметить уникальный характер взаимодействия в пределах одного учреждения учёных научно-исследовательских лабораторий института и врачей его консультативно-диагностической поликлиники (КДП). Прежде всего это относится к оценке токсического действия металлов и стойких органических загрязнителей. С помощью современных методов клинической и химико-аналитической диагностики специалистами-токсикологами оценивается степень химической нагрузки и выраженность заболеваний химической этиологии. Поликлиническая помощь оказывается жителям Санкт-Петербурга, Ленинградской области, субъектов федерации Северо-Западного и других регионов России, а также ближнего зарубежья. Особое значение в научно-клинической работе института придаётся токсикологическим показателям здоровья детей.

Институт явился одним из организаторов IV Международного симпозиума по микроэлементам и минералам в медицине и биологии, который прошел в июне 2010 года в Санкт-Петербурге. На этом симпозиуме институтом были представлены материалы по разработке современных методов количественного определения металлов в биосредах человека, а также результаты ещё одного чрезвычайно важного направления — создание первых отечественных государственных стандартных образ-

цов (ГСО) состава крови, содержащей металлы. ГСО необходимы для контроля качества анализов крови на содержание металлов, разработки новых методик и калибровки аналитических приборов. Уже в 2008 году в институте был разработан первый отечественный ГСО состава крови, содержащей свинец. Этот ГСО утверждён федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии и внесён в Государственный реестр как ГСО 9104-2008. Были начаты работы по созданию ГСО состава крови, содержащей ртуть и кадмий.

Успехи в приведённых направлениях работ, заканчивающихся практической реализацией, объясняются многолетними традициями научных исследований в институте, опирающихся на изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия. Сегодня достижения в любых областях токсикологии невозможны без изучения молекулярных и клеточных механизмов токсичности ксенобиотиков. К ним прежде всего относятся такие процессы, как взаимодействие ксенобиотика с молекулой-мишенью, влияние его на сигнальную функцию клетки (процессы генной экспрессии и специфическая клеточная функция), пути формирования внутриклеточных и системных нарушений гомеостаза как следствие взаимодействия ксенобиотика с биомишенью. Не менее важно изучение механизмов развития и формирования различных форм токсического процесса на организменном уровне: болезней химической этиологии, аллобиотических состояний и специальных токсических процессов (нейротоксичность, генотоксичность, эмбриотоксичность, химический канцерогенез). Конечной целью этих работ является выяснение адаптивных и компенсаторных возможностей, обеспечивающих устойчивость основных функций живого существа к повреждающему действию ксенобиотиков, и разработка путей влияния на этот процесс. Несмотря на прикладной характер большинства НИР, ведущихся в настоящее время в институте, в них присутствуют разделы, посвященные изучению механизмов рассматриваемых процессов и явлений. Только на этом пути возможны разработка и внедрение новых эффективных методов и средств диагностики, профилактики и лечения химических поражений и болезней химической этиологии.

Подтверждением значимости и плодотворности подобного подхода является, в частности, то, что на основании изучения механизмов взаимодействия цианидов и потенциальных средств коррекции институтом совместно с ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России проведена разработка принципиально нового, малотоксичного лечебно-профилактического антидота цианидов на основе производных кетоглутаровой кислоты, цистеина и металлокомплексов. Другой пример плодотворного

сочетания поисковых и прикладных исследований в институте — это освоение и модификация методов оценки мутагенного действия химических веществ, проводящихся на протяжении последнего десятилетия. В лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии (заведующий к. б. н. Н. В. Томилин) показано, что сочетанное использование методов электрофореза единичных клеток (Comet assay) и микроядерного теста (проточная цитофлуорометрия) на клетках периферической крови животных и человека перспективно для биомониторинга состояния ядерной ДНК людей, профессионально связанных с повышенным действием вредных химических веществ или проживающих на загрязнённых территориях. Подобные примеры можно было бы продолжить на примере большинства НИР, ведущихся в институте.

Важной вехой для института стало вхождение в число исполнителей федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 гг.)», одним из государственных заказчиков которой является ФМБА России. Среди приоритетных задач программы — создание сети специализированных центров индикации и диагностики отравлений химическими веществами. В частности, было начато строительство и ведётся организационно-методическое обеспечение работы клинико-диагностического центра на базе ФГБУН ИТ ФМБА России. Участие в выполнении данной федеральной целевой программы способствовало существенному подъёму технологического потенциала института.

Современная научно-исследовательская деятельность института в полной мере соответствует приоритетным направлениям развития науки Российской Федерации (Указ Президента РФ № 899 от 07.07.2011 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации»). Приоритетное направление «Науки о жизни» сформировано в соответствии с мировой практикой и предусматривает среди прочих задач улучшение качества профилактики заболеваний, расширение возможностей и повышение доступности средств медицинской диагностики, а также создание новых средств и методов лечения заболеваний. Реализация данного направления позволит разработать и создать новые лекарственные средства, препараты, методы лечения и диагностики, что, в свою очередь, приведет к снижению уровня заболеваемости, смертности, повышению продолжительности и качества жизни. Реализация приоритетного направления «Безопасность и противодействие терроризму» направлена в первую очередь на идентификацию опасности, обеспечение защиты и ликвидацию возможных

последствий. Направление охватывает вопросы обеспечения безопасности в природной, бытовой, производственной и городской среде, а также в условиях чрезвычайных ситуаций. Кроме того, в рамках указанного приоритетного направления рассматривается комплекс научных, технических и технологических решений, направленных на противодействие терроризму.

В соответствии с основными задачами и функциями ФМБА России институт с 2009 года сосредоточил свои усилия на следующих направлениях исследований: разработка и совершенствование медицинских технологий обеспечения химической безопасности и снижения потерь от заболеваний химической этиологии; методическое обеспечение химикотоксикологического анализа для совершенствования системы мониторинга здоровья населения и состояния окружающей среды; информационно-методическое обеспечение организаций и учреждений ФМБА России, а также центров индикации и диагностики отравлений химическими веществами, создаваемых ФМБА России в рамках ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)».

Перспективность данных направлений исследований определяется провозглашенными «Основами государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». В документе подчеркнуто, что основными причинами, усугубляющими негативное воздействие опасных химических факторов на современном этапе, являются широкомасштабное использование химических веществ с высокой токсичностью; накопление в окружающей среде опасных химически стойких соединений; наличие химически опасных производственных объектов, а также территорий, загрязненных в результате прошлой хозяйственной деятельности. Отмечается увеличение риска возникновения аварийных ситуаций на производственных объектах, сохранение угроз террористических проявлений в отношении химически опасных объектов или с применением опасных химических веществ. Целью государственной политики является последовательное снижение до приемлемого уровня риска негативного воздействия опасных химических факторов на население и окружающую среду.

В этих условиях не только не утратили своего значения, но, напротив — приобрели особую актуальность традиционные для института направления исследований. В этой области одним из приоритетных направлений является повышение качества оказания медицинской помощи персоналу, контактирующему с химическими веществами на предприятиях,

а также населению территорий, подвергающихся химическому загрязнению. Необходимым условием диагностики и лечения химически обусловленной патологии является установление связей функциональных изменений с их патогенетической значимостью, наличие средств фармакотерапии и адекватное химико-аналитическое обеспечение лабораторных исследований.

В 2012 году институт понес тяжелую утрату — после тяжелой болезни ушел из жизни директор института заслуженный деятель науки РФ профессор С. П. Нечипоренко. Трудно переоценить вклад С. П. Нечипоренко в важнейшее направление токсикологии, касающееся разработки и внедрения средств медицинской защиты от отравлений высокотоксичными веществами. Будучи научным сотрудником, С. П. Нечипоренко занимался экспериментальной разработкой нового поколения антидотов ФОВ, а в начале нашего века уже под его руководством было осуществлено внедрение в медицинскую практику эффективных отечественных антидотов ФОВ — пеликсима и карбоксима. В качестве заместителя директора по научной работе С. П. Нечипоренко многое сделал для сохранения института как учреждения науки в трудные 1990-е годы и способствовал развитию принципиально новых направлений его работы.

Приказом руководителя ФМБА России в мае 2012 г. директором института был назначен Е. Ю. Бонитенко, на должность заместителя директора по научной работе в октябре 2012 года был утверждён доктор медицинских наук М. Б. Иванов, работавший ранее в научно-исследовательском центре Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова МО РФ.

В настоящее время институтом реализуются прикладные научно-исследовательские работы по оценке потенциальной опасности развития заболеваний химической этиологии, по разработке и совершенствованию методов клиничко-лабораторной диагностики, а также по созданию новых средств и методов лечения интоксикаций. Основные работы выполняются по государственным контрактам, заключенным с ФМБА России, по государственному заданию в соответствии с тематическим планом прикладных научно-исследовательских работ и по внебюджетным договорам. С 2009 по 2014 год институтом выполнено более 100 тем НИР, главным образом в рамках государственного заказа, из них 43 — по государственным контрактам ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 гг.)».

Естественно, в таких условиях возросла роль текущего и перспективного планирования и координации проводимых исследований. Не менее важно в современных условиях обеспечение соответствия выходной научно-технической продукции действующим стандартам и нормативам,

определение показателей её качества, обеспечивающих наиболее полное обобщение результатов НИР и их объективный анализ. Выполнение этих задач было возложено на отдел планирования и организации научных исследований. Существенно возросла в последние годы информационная составляющая работ, выполняемых сотрудниками отдела (к. б. н. А. С. Иванова, к. х. н. Т. С. Смирнова и Е. А. Евдокимова), связанная с современными тенденциями развития страны. Отделом обеспечивается оперативное пополнение ряда федеральных и ведомственных информационных порталов по разделам научной деятельности института, таких как информационная система ФМБА России, информационная система Минздрава России «Изменения в отраслях социальной сферы, направленной на повышение эффективности здравоохранения», федеральная система «Мониторинг результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы», единая государственная информационная система учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения.

В качестве основных достижений последнего периода можно отметить следующие разработки института. Совместно с ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России в 2009 году закончены технологические разработки регламента, фармакопейной статьи предприятия и выпущена опытно-промышленная партия комплекта «Алмаз». Завершена разработка оригинального аэрозольного препарата «Сальбуфен» на основе β 2-адреномиметика и Н-холинолитика для лечения обструктивных заболеваний легких и поражений дыхательной системы сильнодействующими ядовитыми веществами пульмонотоксического и раздражающего действия. Проведен полный объем необходимых доклинических исследований препарата, разработаны проекты инструкции по его медицинскому применению и технического задания на опытно-конструкторскую работу с целью медицинского применения и организации промышленного выпуска лекарственной формы препарата.

В институте разработаны оригинальные средства для лечения отдаленных последствий отравлений метгемоглобинообразователями. Новизна разработок подтверждена в 2010–2011 гг. патентами РФ на изобретение № 2392958 и 2419448.

В 2012–2014 гг. в лаборатории лекарственной токсикологии (зав. лабораторией проф. Т. Н. Саватеева-Любимова) проведены высокотехнологичные исследования по оценке риска развития отдаленных последствий при остром и пролонгированном воздействии на организм ураном. По результатам НИР разработаны методические рекомендации по вы-

явлению таких последствий, предложен алгоритм диагностического обследования. В 2014 году подана заявка № 2014126141 на получение патента РФ на изобретение способа моделирования комбинированного воздействия обедненным ураном.

Результатом изучения развития нейротоксических поражений и биохимических нарушений при острых отравлениях депримирующими агентами явилось совершенствование методов диагностики, разработка схем и порядка применения средств фармакологической коррекции выявленных нарушений с учетом патогенетических механизмов. Разработан алгоритм химико-токсикологической диагностики отравлений веществами депримирующего действия и проведена его апробация в экспериментальных и клинических исследованиях. На основании результатов исследований в 2013 году оформлен патент РФ № 2486604 на изобретение способов комплексной оценки глубины депримирующего действия химических веществ.

Высокого уровня достигли химико-аналитические исследования, выполняемые в относительно «молодых» лабораториях токсикологической химии неорганических и органических соединений (заведующие лабораториями к. х. н. Н. Б. Иваненко и к. х. н. И. К. Журкович). Разработаны инновационные технологии химико-токсикологического анализа на основе высокоэффективной жидкостной хроматографии и модифицированных атомно-абсорбционных методов для совершенствования системы мониторинга здоровья населения, а также состояния окружающей среды. В период с 2009 по 2013 год разработано и аттестовано 15 методов количественного определения вредных химических веществ в биологических средах и объектах внешней среды, 9 из которых — по государственным контрактам ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)». Восемь аттестованных методик измерения массовой концентрации металлов в крови атомно-абсорбционными методами в 2013 году зарегистрированы в Федеральном информационном фонде по обеспечению единства измерений. Создана специализированная библиотека тандемных масс-спектров пептидных токсинов. Библиотека в совокупности включает 263 масс-спектра, характеризующих 59 целевых соединений.

Атомно-абсорбционные методики измерения массовых концентраций тяжелых металлов в биологических жидкостях человека внедрены в работу консультативно-диагностической поликлиники ФГБУН ИТ ФМБА России с целью повышения уровня диагностики носительства тяжелых металлов и хронических интоксикаций. В настоящее время лабораторным отделением поликлиники (заведующий д. м. н. В. А. Кашуро) за

год выполняется более 20 тысяч исследований биологических сред на содержание токсичных металлов. Обследуются большие Санкт-Петербурга и Ленинградской области, регионов средней полосы России, северных районов и автономных республик.

Для совершенствования качества лабораторной диагностики с 2010 по 2013 г. выполнены работы в рамках выполнения государственных контрактов ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)», по созданию и регистрации 5 государственных стандартных образцов (ГСО) состава крови, содержащей токсичные металлы. Здесь необходимо отметить существенный вклад в проведенную работу сотрудников института к. м. н. В. К. Сибирякова и к. б. н. А. М. Малова. В 2013 году ГСО состава крови, содержащей свинец, ртуть, кадмий и бериллий, внесены в реестр межгосударственных стандартных образцов государств — участников соглашения о согласованной политике в области стандартизации, метрологии и сертификации. В 2011 году получен патент РФ № 2431665 на изобретение способа получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов, содержащих токсичные металлы.

С целью совершенствования подготовки и обеспечения практической деятельности врачей — токсикологов, профпатологов и других специалистов медицинского профиля в институте осуществлена разработка целого ряда научно-информационных и методических документов. С 2009 по 2014 г. разработано 9 методических указаний по методам контроля химических факторов (в рамках выполнения ФЦП) и 11 методических рекомендаций системы стандартизации в здравоохранении Российской Федерации (требования к профилактике заболеваний, защите здоровья населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи).

В сфере научных и практических интересов ФГБУН ИТ ФМБА России постоянно находится проблема обеспечения токсикологической безопасности пищевой продукции, алкогольных напитков, лекарственных средств и медицинских изделий, выводимых на рынок и находящихся в обращении на территории России, а также токсикологический анализ объектов окружающей среды (вода, почва, отходы производства и потребления). С этой целью на базе института аккредитованы и функционируют три испытательных токсикологических центра и испытательная лаборатория аналитической экотоксикологии «АНАЛЭКТ». При экспертных работах по оценке содержания токсикантов в объектах окружающей среды определяются токсичные элементы, ароматические соеди-

нения, пестициды, галогенорганические соединения, нефтепродукты, полициклические ароматические углеводороды, фенолы, полихлорированные бифенилы, а также оценивается их токсичность (биологические методы контроля с помощью зоо- и фитогидробионтов). В работах по оценке безопасности алкогольной продукции проводится экспертиза безопасности рецептур алкогольных напитков. В испытательном токсикологическом центре медицинских изделий устанавливается химическая и биологическая безопасность медицинских изделий. Приводятся сертификационные испытания газового оружия.

Только в 2014 году институтом выполнено 47 экспертных работ по внебюджетным договорам со сторонними организациями. Проводилось определение содержания токсикантов в объектах окружающей среды, исследование безопасности лекарственных средств и сельскохозяйственной продукции. Несмотря на сложные условия работы в связи с начавшей в конце 2012 году реконструкцией лабораторных корпусов института, выполнены договорные работы по определению экотоксикантов в объектах окружающей среды. Испытания проводятся в соответствии с областью аккредитации лаборатории «АНАЛЭКТ», работающей на базе лаборатории химической и токсикологической диагностики института (заведующая к. х. н. М. Л. Александрова). В 2014 г. выданы 420 протоколов на содержание экотоксикантов в объектах окружающей среды и произведена оценка их острой и хронической токсичности (вода — 60 образцов, почва — 180 образцов, воздух атмосферы и закрытых помещений — 35, отходы производства и потребления — 145 образцов).

В институте полностью оснащена оборудованием и приведена в соответствие с требованиями GLP лаборатория психофармакологии (заведующий д. м. н. проф. А. Н. Петров). Многолетний опыт проведения доклинических исследований лекарственных препаратов в институте, наличие квалифицированных сотрудников, прошедших повышение квалификации по стандартам GLP в России и за рубежом, заложили основу для создания в Институте токсикологии испытательного центра доклинических исследований. По плану мероприятий подготовки российских лабораторий к проведению оценки их соответствия принципам надлежащей лабораторной практики ОЭСР испытательный центр доклинических исследований ФГБУН ИТ ФМБА России в 2014 году успешно прошел предварительную инспекцию федеральной службы по аккредитации на соответствие принципам надлежащей лабораторной практики. Для доклинической оценки лекарственных средств в испытательном центре института в 2014 году подготовлено 25 отчетов по токсикологической безопасности дженериков и новых лекарственных препаратов.

Сотрудники института продолжают активно участвовать в проведении научных съездов и конференций. В частности, на четвёртом съезде токсикологов России (Москва, 2013) от института был представлен пленарный доклад Е. Ю. Бонитенко, В. А. Барина и А. Н. Петрова «Перспективы развития научных исследований по совершенствованию системы антидотного обеспечения в Российской Федерации». Материалы научных сообщений сотрудников института опубликованы в трудах третьего (Москва, 2008) и четвёртого съездов токсикологов России, четвёртого съезда фармакологов России (Казань, 2013). С. П. Нечипоренко и А. Н. Петров приняли участие в международной конференции «Токсикологические и нормативные аспекты производства и применения наноматериалов в России» (Москва, 2009). Только в 2013–2014 гг. работы института были представлены в трудах более 50 симпозиумов, съездов и конференций, из них 20 — с международным участием. Институт участвует в ежегодных конференциях Общества обеспечения качества биомедицинских исследований (США). В апреле 2014 года М. А. Зайцева участвовала в 30-й конференции, проходившей в рамках 4-й Глобальной конференции Общества.

В плане международного научно-технического сотрудничества в институте в 2009–2013 гг. выполнялись работы по проектам международного научно-технического центра (МНТЦ). Институт работал в качестве организации — соисполнителя научно-исследовательского проекта «Использование реакционноспособных наночастиц металлов в охране окружающей среды: от фундаментальных знаний к практическому применению» при финансовой поддержке агентства по защите окружающей среды США (US EPA). Головной организацией — исполнителем проекта был Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН.

В последнее время институт демонстрирует достаточно высокую публикационную активность результатов научных исследований. С 2010 по 2014 г. издано 15 коллективных монографий по проблемам токсикологии, фармакологии и элементологии, 8 из которых разработаны по заданиям государственных контрактов ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 годы)». В авторский коллектив вышедшего в 2012 году национального руководства «МЕДИЦИНСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ» вошли учёные института С. П. Нечипоренко и Г. А. Ливанов, в число разработчиков руководства в качестве рецензента включён А. Н. Петров.

В 2012 году в структуре Института был создан научный информационно-аналитический отдел (НИАНО), который возглавил д. м. н., профессор В. А. Барин. В составе отдела работают известные ученые-

токсикологи д. м. н., профессор Э. П. Зацепин, д. м. н., профессор А. И. Головкин, д. м. н., профессор Л. В. Луковникова. Инженерно-техническим обеспечением работы отдела занимаются Л. А. Лельбикс, М. Г. Разумихина. Основными задачами отдела являются: внедрение современных информационных технологий в обеспечение научно-исследовательских работ; подготовка информационно-аналитических материалов о состоянии и перспективах развития научных исследований по направлениям деятельности института; координация научно-исследовательских работ, выполняемых институтом по программам государственных заказчиков. Также на отдел были возложены задачи по организационно-методическому обеспечению работы диссертационных советов института и аспирантуры.

С момента своего создания в 1935 году и до настоящего времени Институт токсикологии является одним из ведущих научных учреждений Российской Федерации по подготовке высококвалифицированных научных кадров в области токсикологии. На базе института в настоящее время работают два диссертационных совета (Д 208.030.01 с 2010 года, ДС 208.006.01 с 2011 года) с правом рассмотрения докторских и кандидатских диссертаций по специальностям: 14.03.04 — токсикология (медицинские и биологические науки); 14.03.06 — фармакология, клиническая фармакология (биологические науки). Следует отметить, что диссертационный совет Д 208.030.01 — единственный в Российской Федерации, которому предоставлено право принимать к защите диссертации по специальности 14.03.04 — токсикология (биологические науки). В совет поступают диссертации из Москвы и Санкт-Петербурга, а также из Ангарска, Екатеринбургa, Волгограда, Перми, что позволяет поддерживать и развивать научные школы по токсикологии в различных регионах России. С 2011 года в диссертационных советах Института успешно защищены 23 диссертационные работы (3 — на соискание ученой степени доктора наук, 20 — на соискание ученой степени кандидата наук). Большая заслуга в этом принадлежит ученому секретарю диссертационных советов профессору Л. В. Луковниковой.

С 2009 года Институт вновь получил право на осуществление образовательной деятельности в аспирантуре по специальностям — токсикология; фармакология, клиническая фармакология (Лицензия АА, № 002313 от 29 июня 2009 года, а с 5 апреля 2012 года получена бессрочная Лицензия ААА, № 002821, регистрационный № 2696). За этот период очное обучение прошли 4 аспиранта, в настоящее время проходят обучение 4 человека. Таким образом, восстановлена давняя традиция института — подготовка научной молодёжи. Выполнению этой задачи

будет способствовать отдел подготовки кадров высшей квалификации и инновационных научно-образовательных проектов (ОПК), образованный в 2014 году (руководитель к. б. н. Е. Г. Батоцыренова).

На сегодняшний день не подлежит сомнению, что проведение научных исследований на уровне мировых достижений возможно только при наличии высокоэффективного научного оборудования. Следует отметить, что руководством ФМБА России за последние пять лет были выделены большие средства для оснащения лабораторий Института токсикологии современными средствами измерения и испытательным оборудованием. Так, материально-техническое обеспечение лабораторий института научным оборудованием за счёт капитальных бюджетных вложений в период с 2010 по 2014 г. ежегодно превышало 50 млн рублей, в то время как в 2008 и 2009 гг. оно составило соответственно 16,4 и 20,9 млн рублей. За это время были приобретены и освоены приборы и установки ведущих фирм мира, специализирующихся на производстве аналитического и экспериментального оборудования (Metris, Columbus Instruments, TSE, Ugo Basile, Siemens, Agilent, Waters, Shimadzu, Thermo, Leica Microsystems, Nikon и др.). Более детальные сведения об имеющемся научном оборудовании можно получить при ознакомлении со статьями заведующих лабораториями института в этой книге. Усиление приборной инфраструктуры создаёт условия для проведения комплексных исследований, касающихся оценки важнейших функций биообъекта на организменном уровне, определения необходимых биохимических показателей, проведения последовательного морфологического и иммуноцитохимического изучения механизмов токсического действия ксенобиотиков различной природы, исследования роли основных типов гибели клеток в патогенезе интоксикаций. В то же время наличие современного аналитического оборудования обеспечивает высокопроизводительный анализ ксенобиотиков и их метаболитов в биосредах организма и в объектах окружающей среды (вода, воздух, пищевые продукты, лекарственные препараты и др.) Следует сказать, что результаты исследований с использованием научного оборудования, приобретённого институтом в последние годы, нашли своё отражение в его научной продукции (публикации, отчёты о НИР, доклады).

Состояние материально-технической базы института является важным фактором, влияющим на качественное решение поставленных перед ним научных задач, улучшение условий труда сотрудников. За истекшее пятилетие в Институте токсикологии проведён огромный объём работ по вводу новых сооружений, реконструкции зданий и территории, созданию клинко-токсикологического центра химической безопасности.

Успешное решение широкого круга задач, поставленных перед Институтом токсикологии государством, возможно только при активной, творческой работе всего его коллектива. Это касается прежде всего руководителей научных подразделений, их помощников — научных сотрудников. И они совместно с руководством института прилагают максимум усилий для успешного выполнения научно-исследовательских работ и практического внедрения полученных результатов. Руководство ФМБА России высоко оценивает их самоотверженный труд: почётным нагрудным знаком Федерального медико-биологического агентства «А. И. Бурназян» награждены сотрудники Института токсикологии: Э. П. Зацепин, В. Б. Долго-Сабуров, И. Н. Сомин, И. А. Шабунова, М. В. Марченко, В. К. Сибиряков, Г. Н. Кульбицкий, Н. В. Томилин.

В 2014 году почетными грамотами Федерального медико-биологического агентства отмечена плодотворная научная деятельность В. А. Барина, В. А. Кашуро, Н. В. Лапиной, К. А. Краснова.

Глобальный характер проблем, связанных с неблагоприятным воздействием на человека химических веществ, ставит перед токсикологией двадцать первого века новые задачи. Особенностью развития токсикологии на данном этапе становится комплексное использование достижений молекулярной и клеточной биологии, общей патологии, нейрохимии, экспериментальной и клинической фармакологии. Интенсивно развиваются принципиально новые технологии: токсикогеномика, протеомика, метаболомика и биоинформатика. Не подлежит сомнению, что наиболее эффективное освоение новых рубежей в токсикологии будет возможно только при условии союза научного опыта и энтузиазма молодых исследователей, подготовленных в соответствии с современным уровнем мировой науки. Сегодня в ФГБУН «Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства» имеются все необходимые условия для плодотворной работы в интересах отечественной токсикологии и химической безопасности населения России.

ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Н. Б. Иваненко

Лаборатория токсикологической химии неорганических соединений организована в 2011 году. Руководителем лаборатории с её основания является к. х. н. Н. Б. Иваненко.

Основными задачами и направлениями работы лаборатории являются разработка методического обеспечения и элементный анализ биологических материалов, объектов окружающей среды, пищевых продуктов, БАДов, фармацевтических препаратов. Лаборатория оснащена современным химико-аналитическим оборудованием для неорганического анализа, включая масс-спектрометрию секторного поля с индуктивно связанной плазмой, атомно-абсорбционную и атомно-эмиссионную спектрометрию, а также установками для сверхвысокочастотной прободподготовки.

Сотрудники лаборатории активно сотрудничают с лабораториями Института токсикологии и других научно-исследовательских и образовательных учреждений, таких как ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, в том числе в рамках международного сотрудничества (Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Германия; Thapar University, Patiala, Индия), при проведении самых различных исследований:

- осуществлении биологического и экологического мониторинга территорий и предприятий;
- разработки оригинальных аналитических методик определения микро- и макроэлементов в пробах биологического и природного происхождения, а также методов определения форм химических элементов;
- проведении фармакокинетических исследований новых металлопрепаратов;
- разработки стандартных образцов состава биологических жидкостей;
- поиске новых биомаркеров экспозиции;
- изучении биологических функций микроэлементов.

За время существования лаборатории её небольшим коллективом было разработано и аттестовано 7 методик измерений массовых концентра-

ций микроэлементов (бериллия, кадмия, никеля, ртути, свинца, селена, таллия) в пробах крови человека атомно-абсорбционным методом с электротермической атомизацией и Зеемановской коррекцией неселективного поглощения. На их основе подготовлены проекты методических указаний по методам контроля.

По материалам проведенных исследований сотрудниками лаборатории было опубликовано 12 статей в ведущих отечественных и зарубежных рецензируемых журналах по аналитической химии, токсикологии и экологии.

ЛАБОРАТОРИЯ ПРИКЛАДНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ

Н. В. Лапина, М. В. Мелихова

Лаборатория прикладной токсикологии и фармакологии была создана на базе межлабораторной ингаляционной группы и до 2011 года работала под руководством д. м. н., профессора С. П. Нечипоренко. С 2012 по 2014 год лабораторией руководил к. м. н. С. Е. Колбасов. В 2014 году лабораторию прикладной токсикологии и фармакологии возглавила к. м. н. Н. В. Лапина. С момента основания основным направлением деятельности лаборатории были исследования в области разработки антидотных средств.

В рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2014 гг.)» сотрудники лаборатории принимали участие в проведении следующих исследований:

- разработке малотоксичного лечебно-профилактического антидота цианидов;
- изучении возможности использования лекарственных средств аптечной сети для лечения острых ингаляционных поражений аварийно опасными химическими веществами из группы пульмонотоксикантов (хлор, аммиак, фосген);
- разработке комплексного аэрозольного препарата для лечения поражений дыхательной системы раздражающими веществами; обосновании подходов к оптимизации обеспечения лечебно-профилактических учреждений средствами антидотной терапии поражений токсичными химическими веществами.

В результате исследований, проведенных совместно с ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России, получены образцы лекарственной формы лечебно-профилактического антидота цианидов и проведены медико-биологические исследования; разработан лабораторный регламент на получение субстанции и готовой лекарственной формы лечебно-профилактического антидота цианидов; разработаны и утверждены методические рекомендации по использованию лекарственных средств, имеющих в аптечной сети, для лечения ингаляционных поражений АХОВ из группы пульмонотоксикантов; разработан лабораторный регламент получения лекарственной формы комплексного аэрозольного препарата на основе β_2 -адреномиметика и Н-холинолитика «Сальбуфен»; обосно-

ваны перспективные направления развития системы антидотного обеспечения лечебно-профилактических учреждений при оказании медицинской помощи пораженным токсичными химическими веществами.

Кроме того, коллектив лаборатории выполнял контрагентские работы с ФГУП НПЦ «Фармзащита» по разработке, технологии и организации производства ряда синтетических, жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств, не производимых отечественными производителями и не защищенных патентами иностранных компаний на территории Российской Федерации.

В рамках госбюджетной тематики лаборатория прикладной токсикологии и фармакологии с 2013 года и по настоящее время занимается разработкой системы экстренного лекарственного обеспечения при ингаляционных поражениях продуктами горения.

Основные задачи и направления деятельности лаборатории связаны с дальнейшим развитием исследований по разработке, доклинической оценке эффективности и безопасности антидотных и других фармакологических средств. Важным направлением деятельности лаборатории является проведение экспериментальных исследований по изучению сочетанного действия токсических веществ и других экстремальных факторов окружающей среды. В настоящее время лаборатория оснащена современным оборудованием для изучения ингаляционного воздействия химических соединений. В ближайшее время планируется аккредитация испытательного центра газового оружия.

ЛАБОРАТОРИЯ БИОХИМИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ И ФАРМАКОЛОГИИ

В. Б. Долго-Сабуров, В. А. Кашуро

В 2011 году в Институте была образована лаборатория биохимической токсикологии и фармакологии (заведующий — доктор медицинских наук В. А. Кашуро), структурной основой создания которой явились лаборатории биохимии и биохимической фармакологии.

Создание лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии было обусловлено необходимостью оптимизации и комплексного использования достижений молекулярной биологии и биохимии в интересах решения широкого круга задач, поставленных Федеральным медико-биологическим агентством перед Институтом токсикологии. Основным направлением деятельности лаборатории явилось выполнение научно-исследовательских работ по изучению механизмов действия химических веществ биохимическими методами и аналитическое биохимическое сопровождение исследований по доклинической оценке активности и безопасности фармакологических соединений.

Сотрудники лаборатории приняли активное участие в комплексном изучении нарушений различных показателей гомеостаза при развитии коматозных состояний под влиянием депримирующих агентов. Выполненные научными сотрудниками Е. Г. Батоцыреновой, Л. В. Минаевой, С. Г. Дагаевым, Л. Г. Кубарской и А. В. Швецовым экспериментальные исследования были направлены на изучение состояния ферментативного звена антиоксидантной защиты, оценку диагностической и прогностической значимости определения нейротрофических факторов в сыворотке крови, а также изменения про- и антиапоптотических факторов в тканях головного мозга. Изучение нейротрофических факторов головного мозга в сыворотке крови показало, что неизбежное развитие гипоксии, сопровождающей коматозное состояние, приводит к повышению содержания в плазме крови глиального фибриллярного кислого протеина, пигментного эпидермального фактора и белка S-100. Отмеченный высокий уровень трофических факторов обеспечивает адекватную естественную защиту мозга при гипоксии и является прогностически значимым для определения исхода интоксикации и степени повреждения тканей мозга. Проведенное исследование маркеров апоптоза в нервной ткани головного мозга крыс выявило, что тиопентал натрия в полулетальной дозе индуцирует экспрессию каспазы 9, каспазы 3 и bcl-2 в сенсомотор-

ной зоне коре и гиппокампе. При этом следует отметить наличие определенной связи между повышением активности ингибитора апоптоза белка bcl-2 и снижением активности каспаз.

Сотрудники лаборатории (А. М. Малов, Н. Л. Елаева) совместно с коллегами других лабораторий принимали участие в отработке технологии получения образцов крови лабораторных животных, содержащих заданные концентрации токсичных металлов. В отличие от таких известных производителей стандартных образцов (СО), как Национальный институт стандартов и технологий США (NIST, USA) и Европейский институт референтных материалов и измерений (IRMM, Belgium) была разработана технология получения СО крови лабораторных животных, в котором токсичные металлы физиологически связаны с матрицей крови, т. е. встроены *in vivo*. Создание СО крови, содержащих мультиэлементный состав токсических металлов, не имеет аналогов в нашей стране, является очень трудоемким процессом, но крайне необходимым для повышения качества лабораторных исследований в области биоэлементологии.

Одной из актуальных научных проблем токсикологии является исследование пролонгированного воздействия токсичных металлов на здоровье людей. При этом в практическом здравоохранении ощущается нехватка методов адекватной объективной оценки влияния на здоровье человека подобного рода воздействий. В этой связи был проведен комплекс работ по изучению низкомолекулярных протеинов металлотioneинов (Н. Л. Елаева, А. А. Иваненко), основными функциями которых являются связывание, транспортировка и регуляция гомеостаза цинка, меди и железа в клетках тканей, детоксикация поступающих в организм токсичных металлов (свинца, кадмия и ртути и др.), а также удаление свободных радикалов, включающих различные активные формы кислорода и азота, и тем самым предохранение клетки от оксидативного повреждения.

Сотрудники лаборатории принимали участие в серии экспериментальных исследований, проводимых по изучению состояния и фармакологической коррекции микроэлементного статуса в условиях высоких физических нагрузок (Е. Г. Батоцыренова, С. В. Степанов, С. Г. Дагаев, Л. Г. Кубарская). Результаты исследования показали, что применение соединений цинка и магния в виде солей аспарагиновой кислоты на фоне физических нагрузок вызывает время- и дозозависимое изменение активности Na^+ , K^+ -АТФазы эритроцитов и некоторых показателей системы антиоксидантной защиты плазмы крови и эритроцитов. Выявленные изменения исследуемых показателей могут являться маркером передо-

зирования или побочного действия исследуемых нутриентов. Это и другие исследования проводились в рамках задания ФМБА России по изучению основных биохимических механизмов адаптации к физическим нагрузкам различной интенсивности и продолжительности в зависимости от внешних факторов и фармакологической коррекции.

Одним из больших разделов проводимых лабораторией работ стали исследования по изучению подострой и хронической токсичности лекарственных веществ и препаратов, проводимые в Центре доклинических исследований института. Для обеспечения соответствия требованиям GLP лаборатория была оснащена высокотехнологичным современным оборудованием: гематологическим анализатором Advia 2120, биохимическим анализатором А-25, анализатором мочи Combilyzer и осадка мочи UriSed, анализатором гемостаза Trombostat и др.

За период с 2011 года сотрудники лаборатории приняли участие в издании 1 монографии (В. Б. Долго-Сабуров), 3 руководств (В. А. Кашуро, А. М. Малов, Е. В. Семенов) и опубликовали 23 научные статьи.

ЛАБОРАТОРИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Т. Н. Саватеева-Любимова

Лаборатория лекарственной токсикологии организована в 1999 году на базе лаборатории патофизиологии, которая была создана как самостоятельное научно-исследовательское подразделение в 1979 году в составе отдела психофармакологии, а в 1988 году преобразована в самостоятельную лабораторию патофизиологии под руководством д. м. н. В. В. Виноградова, затем д. м. н. А. М. Спринца. С 1994 года лабораторией руководит д. м. н., профессор Т. Н. Саватеева-Любимова. В 1996 году в состав лаборатории вошла группа иммунотоксикологии под руководством д. м. н., профессора Ю. А. Любимова.

Сотрудники лаборатории принимали активное участие в разработке и внедрении в практику здравоохранения новых лекарственных препаратов — «Пирроксан», «Бутироксан» и «Аминостигмин» (последний совместно с Институтом военной медицины МО РФ). На основании исследований, проводившихся в рамках государственных заданий, сотрудниками лаборатории было защищено 5 докторских и 15 кандидатских диссертаций.

В настоящее время лаборатория лекарственной токсикологии осуществляет проведение фундаментальных и прикладных научно-исследовательских работ по следующим направлениям:

- изучение патогенеза острых отравлений техногенными и природными токсикантами и формирующихся отдаленных последствий;
- изучение механизмов пролонгированного низкодозового воздействия факторов химической этиологии на систему общего обмена, функциональное состояние печени, почек, систему иммунитета;
- поиск биомаркеров химической патологии и обоснование объективных критериев воздействия с целью совершенствования диагностики заболеваний химического генеза;
- воспроизведение болезней человека в эксперименте (с установленным патогенезом), раскрывающих различные звенья патогенеза «химической болезни»;
- усовершенствование существующих экспериментальных моделей на основе современных представлений о патогенезе их формирования и использование инновационных методических подходов и оборудования;

— разработка средств и схем фармакологической коррекции для профилактики и лечения заболеваний, связанных с «химической нагрузкой», на основе представлений об их патогенезе;

— доклинические исследования безопасности новых (оригинальных) и воспроизведенных (дженериковых) лекарственных средств.

В рамках изучения специальных видов токсичности проводятся доклинические исследования аллергенности и иммунотоксичности, а также эмбриотоксичности и тератогенности лекарственных средств.

ЛАБОРАТОРИЯ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ

А. Н. Петров

Можно сказать, что за прошедшие с 2010 года пять лет лаборатория психофармакологии, образованная в 1979 году, обрела второе дыхание. Этому способствовали три обстоятельства:

- пополнение кадрового состава лаборатории молодыми сотрудниками;
- переезд в 2013 году в новый корпус, специально спроектированный и построенный для проведения экспериментальных исследований и содержания лабораторных животных в соответствии с действующими международными стандартами;
- оснащение современным научно-исследовательским и технологическим оборудованием.

Благодаря получению лицензии на осуществление образовательной деятельности в 2010 году после многолетнего перерыва в Институте токсикологии был проведён приём в аспирантуру. В лабораторию психофармакологии был распределён аспирант Д. С. Лисицкий, который после завершения аспирантуры в 2013 году прошёл по конкурсу на должность научного сотрудника в этой же лаборатории, а в 2014 году успешно защитил кандидатскую диссертацию по специальностям токсикология; фармакология, клиническая фармакология под руководством А. Н. Петрова и М. К. Шевчук. В настоящее время в лаборатории плодотворно работают молодые учёные: научный сотрудник, кандидат биологических наук Л. В. Пикалова, младшие научные сотрудники К. О. Войцехович и А. С. Мелехова. Активно участвуют в проведении научных исследований ветеринарный врач Т. В. Кашина, лаборанты-исследователи А. В. Бельская, М. В. Михайлова, Н. А. Печникова и А. В. Глинкина. Использование научного потенциала молодых сотрудников в сочетании с многолетним опытом их старших товарищей — ведущего научного сотрудника М. К. Шевчук, старших научных сотрудников М. А. Зайцевой и Е. Г. Потапенко, научного сотрудника Е. К. Георгиановой и лаборанта-исследователя В. М. Гусевой создаёт условия для успешного функционирования лаборатории в структуре научных подразделений Института.

В настоящее время лаборатория психофармакологии расположена в отдельном двухэтажном корпусе (2а). На первом этаже находятся помещения зоны содержания биологических тест-систем (лабораторных животных). Животные содержатся в конвенциональных условиях с раз-

делением грязного и чистого потоков их перемещения, с обеспечением процессов стерилизации вспомогательных материалов, с проведением регулярного ветеринарного контроля. Для соблюдения условий по содержанию животных в соответствии с международными стандартами (GLP) проведены монтажные и пусконаладочные работы по запуску современного технологического оборудования (ламинары, станция для сбора подстилочного материала, воздушные души (шлюзы), автоклав, моечно-дезинфицирующая машина, система водоподготовки и др.). Следует отметить большую, кропотливую работу, проводимую сотрудниками лаборатории Е. В. Самохиным, М. А. Рыжанковой, Г. С. Катоновым, А. О. Никитюк, А. А. Королёвым, осуществляющими инженерное, техническое и санитарное обеспечение работ по уходу за животными, эксплуатации оборудования и проведению экспериментов.

На втором этаже корпуса 2а находятся помещения для научно-исследовательских работ. Следует сказать, что лаборатория оснащена уникальным оборудованием для проведения экспериментов на животных производства ведущих компаний, специализирующихся в этой области (Metris Нидерланды, Columbus США, TSE Германия и др.). В настоящее время освоена система для автоматического распознавания параметров разнообразных видов поведения мышей и крыс и их двигательной активности (Laboras), система регистрации и анализа ультразвуковой вокализации животных (Sonotrack). Наряду с этим в исследованиях используются компьютеризированная система видеотрекинга (открытое поле), радиальный лабиринт, неинвазивные системы для оценки вегетативных показателей (ЭКГ, артериальное давление), анальгезиметры, установки для оценки мышечной силы и координации движений мышей и крыс. Одной из важнейших задач психофармакологии является изучение влияния ксенобиотиков на когнитивные функции биообъекта. С этой целью в лаборатории применяются автоматизированные установки для оценки различных вариантов условных реакций активного и пассивного избегания (приподнятый крестообразный лабиринт, водный лабиринт Морриса, установка для оценки избегания электроболевого раздражения).

С учётом приведённых обстоятельств перспективой научного развития лаборатории психофармакологии остаётся разработка на новой основе, гармонизированной с международными подходами, экспериментальных моделей нейротоксических поражений, вызванных ксенобиотиками, формирование линейки методов токсикологической оценки химических соединений различного назначения (пестициды, алкоголь и спиртосодержащие жидкости, промышленные химикаты, экополлютанты и др.) и доклинической оценки лекарственных препаратов. В этом

плане следует отметить участие лаборатории в темах НИР по госзаданиям и госконтрактам.

В сфере научных и практических интересов лаборатории остаётся оценка безопасности алкогольной продукции и спиртосодержащих жидкостей. Реализацией этих работ явились методические рекомендации «Анализ и оценка токсического действия многокомпонентных спиртосодержащих жидкостей» (№ 3–10, 2010 г.) и «Оценка лечебной эффективности новых лекарственных средств на экспериментальных моделях алкогольных гепатитов различной степени тяжести» (МР 12.11-13, 2013 г.), утверждённые ФМБА России.

Другим направлением работ, проводимых в лаборатории, является освоение и внедрение принципов надлежащей лабораторной практики (GLP) доклинических исследований. Реализацией работ, проводимых в этом направлении, явилось издание в 2014 году учебного пособия «Принципы надлежащей лабораторной практики», одним из соавторов которого является М. А. Зайцева, утверждённая национальным отраслевым инспектором по надлежащей лабораторной практике.

Сотрудники лаборатории принимают активное участие в работе международных и российских научных съездов, конференций и симпозиумов. На четвёртом съезде токсикологов России (Москва, 2013 г.) с пленарным докладом выступил А. Н. Петров. В материалах съезда опубликованы тезисы М. К. Шевчук, Д. С. Лисицкого, А. С. Мелеховой. В 2014 году сотрудники лаборатории А. Н. Петров, М. А. Зайцева и Л. В. Пикалова сделали доклады на всероссийских научных конференциях «Научно-технические аспекты обеспечения безопасности при уничтожении химического оружия и ликвидации последствий деятельности объектов по уничтожению химического оружия» и «Актуальные вопросы промышленной токсикологии».

В авторский коллектив руководства «Антидотная терапия отравлений высокотоксичными веществами в условиях чрезвычайных ситуаций», Москва, 2014 г., вошли А. Н. Петров и К. О. Войцехович. А. Н. Петров является также соавтором «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств», Москва, 2012 г., и монографии «Экспериментальная токсикология», Санкт-Петербург, 2012 г. Всего за прошедшее пятилетие сотрудниками лаборатории психофармакологии опубликовано 20 статей в отечественных научных журналах.

Использование знаний и опыта ветеранов лаборатории, активное привлечение научной молодёжи, освоение уникального научно-исследовательского оборудования позволят лаборатории сохранять традиции, заложенные при её основании, и успешно решать задачи, поставленные перед психофармакологией в настоящее время.

ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИИ

А. В. Носов, В. К. Сибиряков

В рамках Федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009—2014 гг.)» по заказу Федерального медико-биологического агентства лаборатория токсикологии совместно со специалистами ряда других лабораторий Института начиная с 2009 года участвовала в выполнении трех научно-исследовательских работ, целью которых являлась разработка государственных стандартных образцов состава крови, содержащей ртуть, кадмий, бериллий и таллий, а также НИР «Разработка государственного стандартного образца состава донорской крови человека, содержащей фоновые уровни кобальта, марганца, меди, никеля, ртути, свинца, хрома и цинка». Итогом выполнения перечисленных НИР явилась разработка пяти государственных стандартных образцов крови, содержащей ртуть (ГСО 9653-2010), кадмий (ГСО 10128-2012), бериллий (ГСО 10129-2012), таллий (ГСО 10236-2013) и фоновые уровни металлов в донорской крови человека (ГСО 9940-2011).

В соответствии с решением Межгосударственного совета по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол МГС № 43-2013 от 07.06.2013 г.) государственные стандартные образцы состава крови, содержащей свинец, ртуть, кадмий и бериллий, включены в Реестр межгосударственных стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов государств — участников «Соглашения о согласованной политике в области стандартизации, метрологии и сертификации» со следующими регистрационными номерами и наименованиями: МСО 1822:2013 — СО состава крови, содержащей свинец (СО BL-Pb); МСО 1823:2013 — СО состава крови, содержащей ртуть (СО BL-Hg); МСО 1824:2013 — СО состава крови, содержащей кадмий (СО BL-Cd) и МСО 1825:2013 — СО состава крови, содержащей бериллий (СО BL-Be).

С 2009 года специалисты лаборатории токсикологии совместно со специалистами лаборатории химической и токсикологической диагностики и лаборатории медицинских проблем химической безопасности участвовали в выполнении НИР «Экспериментальное обоснование технологии получения мультиэлементного образца крови с заданными концентрациями свинца, ртути и кадмия». Данная НИР была завершена в 2011 году созданием лабораторного регламента по технологии получения крови лабораторных животных с заданным содержанием свинца, ртути и кадмия для разработки мультиэлементного стандартного образца состава крови.

Начиная с 2011 года в лаборатории токсикологии совместно со специалистами лаборатории химической и токсикологической диагностики, лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии в рамках госзадания ФМБА России проводятся исследования по созданию референтных материалов для стандартных образцов токсичных металлов, но уже на основе другой биологической среды — мочи. Так, в 2014 году завершено выполнение НИР «Экспериментальное обоснование получения образцов мочи с заданными концентрациями ртути с целью создания стандартного образца (СО) состава мочи, содержащей ртуть». Итогом этого исследования явилась разработка методики «Получение образцов референтного материала мочи для создания СО состава мочи, содержащей ртуть».

Аналогичные исследования с целью разработки методики «Получение образцов референтного материала мочи для создания СО состава мочи, содержащей кадмий» начаты в 2014 году.

В 2010–2014 гг. продолжал работу испытательный токсикологический центр медицинских изделий. В этот период в целях регистрации медицинских изделий в Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в центре были проведены санитарно-химические и токсикологические испытания, испытания на пироогенность 73 медицинских изделий. По результатам испытаний выданы 44 заключения, устанавливающих химическую и биологическую безопасность изделий.

В целях сертификации медицинских изделий в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии в центре были проведены санитарно-химические и токсикологические испытания, испытания на пироогенность 106 медицинских изделий. По результатам испытаний выданы 34 протокола, устанавливающих химическую и биологическую безопасность медицинских изделий.

В 2010–2014 гг. в целях сертификации изделий в Федеральном агентстве по техническому регулированию и метрологии испытательным центром газового оружия, работающим на базе лаборатории токсикологии, проведены химико-аналитические и медико-биологические испытания 30 средств самообороны. По результатам испытаний выданы 28 экспертных заключений, устанавливающих безопасность и эффективность средств самообороны, в соответствии с ГОСТ на газовое оружие самообороны. В этот же период под руководством Н. В. Лапиной продолжены исследования закономерностей возникновения и характера вторичных поражений ирритантами в результате контакта человека с различными зараженными поверхностями.

Важным направлением работы руководства лаборатории и института является укрепление кадрового потенциала. Начиная с 2012 года состав лаборатории пополнился высококвалифицированными специалистами в области токсикологии. В него вошли д. м. н., профессор Ю. Ю. Ивницкий, д. м. н., профессор Г. И. Сидорин, к. м. н. Л. И. Дьякова, к. м. н. Н. И. Сходкина и к. м. н. В. В. Петров.

В 2013 году лабораторию токсикологии возглавил д. м. н. А. В. Носов. В 2014 году в лаборатории продолжена работа по совершенствованию научно-методической базы. Новым направлением научно-исследовательской деятельности лаборатории стало изучение специальных форм токсического процесса, в частности эмбрио- и репродуктивной токсичности. В этой связи в 2014 году коллектив лаборатории токсикологии совместно с лабораторией морфологии и электронной микроскопии, лабораторией психофармакологии, лабораторией биохимической токсикологии и фармакологии приступил к выполнению НИР «Экспериментальная оценка морфофункциональных нарушений у потомства при воздействии экотоксикантов на родительские особи».

ЛАБОРАТОРИЯ МОРФОЛОГИИ И ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ

Н. В. Томилин

В девяностых годах в связи с резким снижением финансирования науки доля фундаментальных исследований в Институте сократилась. В результате востребовались преимущественно прикладные исследования. Морфологические разделы этих исследований обеспечивали Г. С. Стройкова, В. Ф. Агапова. Востребованность электронно-микроскопических исследований значительно снизилась. Поэтому пришлось дополнительно осваивать другие направления исследований. Так появились альтернативные методы оценки острой токсичности медицинских изделий, почв, отходов, спиртов, водок и слабоалкогольных напитков с использованием в качестве тест-объекта спермы крупного рогатого скота и зеленых водорослей *Scenedesmus quadricauda*.

В это же время были начаты исследования в области генетической токсикологии. Для изучения потенциального мутагенного действия ксенобиотиков были освоены анафазный и метафазный методы. Метафазный метод использовался в исследованиях по доклинической оценке мутагенного действия лекарственных соединений.

Электронно-микроскопические исследования были эпизодичны и в основном связаны с научным сотрудничеством с другими институтами (Институтом физиологии И. П. Павлова, Институтом эволюционной физиологии и биохимии И. М. Сеченова, Санкт-Петербургским университетом и Каролинским институтом, Стокгольм, Швеция).

С 2007 года появилась возможность постепенного обновления приборного оснащения лаборатории. С учетом сохраняющегося приоритета прикладных исследований наибольшее развитие получили светооптическая патоморфология, альтернативные методы оценки острой токсичности и генетическая токсикология. Исследования генотоксического действия ксенобиотиков были дополнены методом щелочного гель-электрофореза (Comet assay) на ядерных клетках периферической крови животных и человека, а позже, с 2009 г., — микроядерным тестом на клетках костного мозга животных и на ретикулоцитах крови животных и человека.

В 2009–2010 гг. сотрудники группы патоморфологии в рамках выполнения НИР «Экспериментальное обоснование оценки степени повреждения ядерной ДНК клеток периферической крови при воздействии токсичных металлов» разработали методические рекомендации по

использованию метода щелочного гель-электрофореза в мониторинге состояния генома людей, профессионально связанных с действием тяжелых металлов (Н. В. Томилин, О. А. Филько, А. В. Храброва и Н. Е. Соловьева).

В 2011–2013 гг. были разработаны новые методические рекомендации по использованию метода щелочного гель-электрофореза в мониторинговых исследованиях здоровья людей, профессионально подверженных действию вредных химических факторов. В этих рекомендациях был разработан метод хранения проб крови для отсроченного анализа, что существенно расширяет возможности применения данного метода. Кроме этого, была доказана возможность его использования в случаях, когда в качестве вредных химических факторов выступают некоторые гидразины.

В 2011 году группа патоморфологии была преобразована в лабораторию морфологии и электронной микроскопии (заведующий лабораторией к. б. н. Н. В. Томилин). Во вновь образованной лаборатории продолжилось совершенствование методов исследования. К обычной световой микроскопии и гистохимии добавляются современные высокочувствительные методы флуоресцентной и конфокальной микроскопии. Предпринимаются попытки создания приборной инфраструктуры для выполнения последовательного морфологического и иммуноцитохимического изучения (конфокальная и электронная микроскопия) механизмов токсического действия ксенобиотиков различной природы, исследования роли основных типов гибели клеток (некроза, апоптоза, некроптоза и аутофагии) в патогенезе химических интоксикаций и поиск их ключевых маркеров в клетках различных тканей.

После ухода на пенсию в 2012 году старейшего сотрудника лаборатории патоморфологии к. м. н. Г. С. Стройковой патоморфологическое обеспечение НИР, выполняемых в Институте, возложено на опытного специалиста в этой области д. б. н., профессора О. Н. Гайкову.

Ближайшие перспективы развития исследований в лаборатории патоморфологии заключаются в развитии морфологических, гисто- и цитохимических исследований, направленных на изучение механизмов токсичности различных групп химических веществ и обеспечение НИР, выполняемых в Институте токсикологии. В рамках этих исследований предполагается глубже изучить механизмы токсического действия гидразинов (несимметричного диметилгидразина и нитрозодиметиламина) на клетки различных тканей (гепатоциты, купферовские и звездчатые клетки печени, клетки костного мозга и центральной нервной системы), исследовать возможность использования гепатотоксического действия

нитрозодиметиламина для моделирования на белых крысах патогенеза алкогольного цирроза печени человека.

Продолжается совершенствование мониторинговых методов оценки потенциального генотоксического действия вредных химических производственных факторов при первичных медицинских обследованиях людей. Предлагается использовать в мониторинге одновременно два метода (щелочной гель-электрофорез ядерных клеток крови и микроядерный тест), что существенно увеличит его прогностическую надежность за счет расширения спектра выявляемых генетических нарушений.

Микроядерный тест на культуре лимфоцитов периферической крови человека и животных в условиях цитокинетического блока позволяет выявлять генетические нарушения организма. Это связано с тем, что полученные лимфоциты стимулируются к делению в присутствии цитохалазина Б, ингибирующего разделение клетки на две дочерние в условиях первого митоза. Определение частоты встречаемости микроядер осуществляется только в результате анализа двуядерных клеток, то есть после первого митоза. Эти условия позволяют также избежать влияния на результаты анализа вероятного цитотоксического действия токсикантов.

Для расширения спектра методов, используемых в доклинических исследованиях безопасности лекарственных средств и оценки их потенциального мутагенного действия, предполагается освоить микропланшетный вариант теста Эймса компании Xenometrix и оценить возможности использования полиорганного метода щелочного гель-электрофореза в качестве краткосрочного теста для оценки канцерогенного действия.

ЛАБОРАТОРИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

И. К. Журкович

Исторически основой химических исследований в Институте токсикологии были синтез субстанций биологически активных соединений и сопутствующий ему химический анализ. В последствии по мере усложнения задач, стоящих перед институтом, получили развитие смежные направления — химическая технология, физическая химия и фармация. В биомедицинских исследованиях междисциплинарный подход приобрел особую роль в последние 10–15 лет в связи с появлением уникального аналитического оборудования, позволяющего изучать молекулярные основы интоксикаций и их клинической диагностики. Следствием наметившейся тенденции стало создание в октябре 2011 года нового подразделения института — лаборатории токсикологической химии органических соединений. В ее состав вошли специалисты в области газовой и высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрометрии и фармакопейного анализа. Руководителем лаборатории с её основания является к. х. н. И. К. Журкович.

Лаборатория оснащена современными системами для физико-химических исследований как индивидуальных соединений, так и образцов сложного состава.

В настоящее время коллектив подразделения специализируется преимущественно в области аналитической химии органических веществ и работает в следующих направлениях:

1. Наукометрические исследования развития аналитической и биоорганической химии.

2. Создание специализированных библиотек масс-спектров для химической идентификации органических токсинов различных классов.

3. Разработка новых, совершенствование и стандартизация применяемых методов и методик для фармакопейного, органического и биоорганического анализа.

4. Проведение научно-прикладных работ в области аналитической и физической химии органических веществ:

— химико-аналитическое обеспечение экспертных работ по идентификации и количественному определению органических токсикантов в объектах окружающей среды и биообразцах;

— биохимический мониторинг эндогенных и экзогенных соединений, профилирование биологических жидкостей;

- анализ проб неизвестного состава;
- кинетические исследования химической стабильности и стабилизация жидких лекарственных форм фармацевтических препаратов;
- аналитическое обеспечение изучения фармакокинетики лекарственных средств.

Для решения представленных задач используются ИК- и УФ-спектроскопия, все виды хроматографии и масс-спектрометрии, а также их комбинации. Кроме того, лаборатория располагает методической базой для испытаний лекарственных препаратов по всем показателям качества, предусмотренным Государственной фармакопеей.

Первыми достижениями лаборатории стали:

- разработка и метрологическая аттестация методик определения аматоксинов в плазме крови и в моче методом высокоэффективной жидкостной хроматомасс-спектрометрии высокого разрешения;
- создание специализированной библиотеки масс-спектров токсинов полипептидной природы и методических рекомендаций по ее использованию;
- аналитическое обеспечение клинических испытаний биоэквивалентности препаратов, содержащих бупренорфин;
- изучение химического состава экстрактов лекарственных растений и особенностей их фармакокинетики.

При необходимости в лаборатории проводятся экспертные исследования по запросам следственных органов. Среди примеров успешных экспертиз — установление природы дизайнерского наркотика UR-144 в курительных смесях, химического состава токсичных бытовых освежителей воздуха в баллонах и причины массовых отравлений собак при свободном выгуле.

В процессе дальнейшего развития лаборатории предполагается расширять междисциплинарные исследования органических соединений как ксенобиотиков. В частности, уже разработана программа стандартизации методических подходов для изучения влияния химического фактора на метаболизм лабораторных животных на примере пестицидов. Ее актуальность обусловлена возрастающим воздействием хемосферы на человека и необходимостью разработки новых методов диагностики токсических эффектов опасных химических веществ. При этом планируется освоение сотрудниками лаборатории современных информационных технологий, которые помогают систематизировать огромный объем информации, накапливаемой в ходе подобных исследований. В перспективе открытие новых биомаркеров интоксикаций химической этиологии должно способствовать лучшему пониманию сопутствующих патологических процессов в организме человека и более эффективному их лечению.

ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ ЦЕНТР ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

М. А. Зайцева, М. Б. Иванов

С 2011 года в Институте токсикологии функционирует отдел обеспечения качества доклинических исследований, руководителем которого является старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии М. А. Зайцева. Отделом осуществлена большая работа по экспертизе материалов доклинических исследований, проводимых в Институте.

Многолетний опыт в проведении доклинических исследований лекарственных препаратов, наличие квалифицированных сотрудников, прошедших повышение квалификации по стандартам GLP в России и за рубежом, заложили основу для создания на базе Института токсикологии испытательного центра доклинических исследований. В структуре испытательного центра задействованы 29 штатных сотрудников Института, в том числе руководители исследований, исследователи, ветеринары, лаборанты.

Испытательный центр специализируется на проведении токсикологических, фармакологических, фармакокинетических исследований.

В 2012 году испытательный центр доклинических исследований ФГБУН Института токсикологии ФМБА России включён в перечень организаций, подлежащих подготовке к аккредитации в соответствии с принципами GLP ОЭСР.

В 2013 году в испытательном центре доклинических исследований была разработана многоуровневая система обучения персонала для различных категорий сотрудников, выполняющих работу по уходу за лабораторными животными, осуществляющих постановку экспериментов, сотрудников отдела обеспечения качества и персонала, занимающегося архивацией документации. Предусмотрено проведение нескольких видов обучения: первичное обучение, плановое обучение, проект-специфичное обучение и внешнее обучение, которое реализуется в виде лекций и в виде практических занятий. Сотрудники испытательного центра ежегодно проводят семинары по надлежащей лабораторной практике в стенах Института, а также и в других организациях Министерства здравоохранения, Роспотребнадзора, Росстандарта, занимающихся проведением доклинических исследований.

В испытательном центре доклинических исследований внедрена система проведения внутренних инспекций доклинических исследований,

выполнения операционных процедур, а также деятельности всех подразделений центра с участием руководства Института.

Разработанная система стандартных операционных процедур поддерживается сотрудниками отдела обеспечения качества М. А. Зайцевой и Л. В. Пикаловой и охватывает все направления деятельности центра согласно требованиям надлежащей лабораторной практики, включая обращение с тест-системами, контроль качества вспомогательных материалов, регистрации данных, обслуживания технологического и испытательного оборудования, методики постановки исследований в соответствии с требованиями ОЭСР.

В испытательном центре внедрена процедура биоэтической экспертизы доклинических исследований. Биоэтическая комиссия с участием ветеринарных врачей Института Е. Г. Потапенко и Т. В. Кашиной регулярно проводит плановую проверку основных и вспомогательных помещений, связанных с использованием экспериментальных животных и, в случае необходимости, выступает с рекомендациями, направленными на соблюдение биоэтических норм их содержания. Все материалы проведенных доклинических исследований хранятся в архиве испытательного центра с соблюдением требований надлежащей лабораторной практики в течение 15 лет под контролем архивариуса Л. В. Пикаловой. Предусмотрен порядок хранения документации, образцов испытуемых объектов и биологических образцов.

Сотрудники испытательного центра выступают с докладами на ежегодных зарубежных конференциях по обеспечению качества с участием FDA и ЕМА. В настоящий момент ФГБУН «Институт токсикологии ФМБА России» выступает как головной испытательный центр при проведении мультицентровых доклинических исследований в кооперации с другими испытательными площадками Северо-Запада и центральной части России.

ПРИЛОЖЕНИЯ

МОНОГРАФИИ СОТРУДНИКОВ ИНСТИТУТА ТОКСИКОЛОГИИ

1. *Голиков С. Н., Розенгарт В. И.* Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений. — М.: Медицина, 1960. — 110 с.
2. *Кузнецов С. Г., Голиков С. Н.* Синтетические атропиноподобные вещества. — Л.: Медгиз, 1962. — 224 с.
3. *Голиков С. Н., Розенгарт В. И.* Отравляющие вещества общедовитого действия. Фосфорорганические отравляющие вещества. Руководство по токсикологии отравляющих веществ / Под ред. А. И. Черкеса. — Киев: Здоров'я, 1964. — С. 301–382.
4. *Голиков С. Н., Розенгарт В. И.* Холинэстеразы и антихолинэстеразные вещества. — Л.: Медицина, 1964. — 382 с.
5. *Голиков С. Н.* Профилактика и терапия отравлений фосфорорганическими пестицидами. — Л.: Медицина, 1968. — 168 с.
6. *Голиков С. Н.* Яды и противоядия. — М.: Знание, 1969. — 78 с.
7. *Голиков С. Н., Заугольников С. Д.* Реактиваторы холинэстераз. — Л.: Медицина, 1970. — 166 с.
8. *Локтионов С. И.* Препараты, применяемые при отравлении ядохимикатами. Справочник / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1970. — 71 с.
9. *Стройков Ю. Н.* Медицинская помощь пораженным отравляющими веществами. — М.: Медицина, 1970. — 208 с.
10. *Королев Р. В.* Санитарно-химическая экспертиза воды и пищевых продуктов. — М.: Медицина, 1971. — 144 с.
11. *Руководство по токсикологии отравляющих веществ* / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1972. — 454 с.
12. *Жук Н. М., Стройков Ю. Н.* Защита населения от химического оружия. — М.: Медицина, 1972. — 40 с.
13. *Голиков С. Н., Кузнецов С. Г., Зацепин Э. П.* Стереоспецифичность действия лекарственных веществ. — Л.: Медицина, 1973. — 174 с.
14. *Голиков С. Н.* Патологическая физиология экстремальных состояний при экзогенных интоксикациях. В кн.: Патологическая физиология экстремальных состояний. — М.: Медицина, 1973. — С. 267–280.
15. *Голиков С. Н.* Профилактика отравлений в быту. — М.: Медицина, 1975. — 128 с.
16. *Селиванова А. Г., Голиков С. Н.* Холинергические механизмы высшей нервной деятельности. — Л.: Медицина, 1975. — 184 с.
17. *Достижения современной фармакологии* / Под ред. С. Н. Голикова — Л.: Медицина, 1976. — 368 с.

18. Локтионов С. И., Лужников Е. А. Неотложная помощь при острых отравлениях. Справочник по токсикологии / Под ред. С. Н. Голикова. — М.: Медицина, 1978. — 319 с.
19. Голиков С. Н., Фишзон-Рысс Ю. И. Холинолитические и адreno-блокирующие средства в клинике внутренних болезней. — М.: Медицина, 1978. — 319 с.
20. Стройков Ю. Н. Клиника, диагностика и лечение поражений отравляющими веществами. — М.: Медицина, 1978. — 176 с.
21. Голиков С. Н., Стройков Ю. Н. Медико-тактическая характеристика очага химического поражения // Руководство по медицинской службе гражданской обороны / Под ред. А. И. Бурназяна. — М.: Медицина, 1983. — 492 с.
22. Голиков С. Н., Стройков Ю. Н. Медицинская помощь пораженным отравляющими веществами // Руководство по медицинской службе гражданской обороны / Под ред. А. И. Бурназяна. — М.: Медицина, 1983. — 492 с.
23. Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов В. И. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. — М.: Медицина, 1985. — 223 с.
24. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов Л. А. Общие механизмы токсического действия. — М.: Медицина, 1986. — 278 с.
25. Голиков С. Н. С. В. Аничков (1892–1981). — М.: Медицина, 1992. — 192 с.
26. Жамгоцев Г. М., Предтеченский М. Б. Медицинская помощь пораженным сильнодействующими ядовитыми веществами (СДЯВ). — М.: Медицина, 1993. — 208 с.
27. Губский Ю. И., Долго-Сабуров В. Б., Храпак В. В. Химические катастрофы и экология. — Киев: Здоров'я, 1993. — 221 с.
28. Свинец и здоровье детей: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. С. П. Нечипоренко. — СПб.: Издательско-полиграфический центр «КАРО», 1999. — 208 с.
29. Свинец и здоровье детей: лабораторная диагностика / Под ред. С. П. Нечипоренко. — СПб.: Издательско-полиграфический центр «КАРО», 1999. — 98 с.
30. Рами С. М., Петров А. Н. Подходы к рациональному конструированию обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы в качестве средств для лечения болезни Альцгеймера. — СПб.: СПХФА, 1999. — 98 с.
31. Крылов С. С., Ливанов Г. А., Петров А. Н., Семенов Е. В., Спринц А. М., Бучко В. М. Клиническая токсикология лекарственных средств: холинотропные препараты. — СПб.: ЛАНЬ, 1999. — 160 с.
32. Худoley В. В., Ливанов Г. А., Колбасов С. Е., Фридман К. Б. Диоксиновая опасность в городе. — СПб.: НИИ ХИММАШ СПбГУ, 2000. — 173 с.

33. *Петров А. Н., Бабаханян Р. В., Журкович И. К.* Судебно-медицинская диагностика отравления ядовитыми грибами. — СПб.: СПХФА, 2002. — 51 с.
34. *Алкогольный абстинентный синдром* / Под ред. В. В. Афанасьева. — СПб.: Интермедика, 2002. — 336 с.
35. *Худолей В. В., Гусаров Е. Е., Клинский А. В., Ливанов Г. А., Старцев А. А.* Стойкие органические загрязнители: пути решения проблемы. — СПб.: НИИХ СПбГУ, 2002. — 363 с.
36. *Абышев А. З., Агаев Э. М., Семенов Е. В.* Антагонисты ионов кальция нового поколения. — Баку: Азербайдж. мед. университет, 2003. — 236 с.
37. *Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А.* Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Под ред. А. В. Скального. — СПб.: Наука, 2008. — 544 с.
38. *Скальный А. В., Лакарова Е. В., Кузнецов В. В., Скальная М. Г.* Аналитические методы в биоэлементологии / Под ред. А. В. Скального, С. П. Нечипоренко. — СПб.: Наука, 2009. — 264 с.
39. *Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами. Часть I. Общие вопросы токсикологии лекарств и наркотиков* // Е. Ю. Бонитенко, Е. С. Бушуев, А. И. Головкин, Т. В. Горбачева, С. А. Куценко, С. П. Нечипоренко / Под ред. проф. Ю. Ю. Бонитенко и проф. С. П. Нечипоренко. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 440 с.
40. *Труды Института токсикологии, посвященные 75-летию со дня основания* / Под ред. С. П. Нечипоренко. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 374 с.
41. *Федеральное государственное учреждение науки ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ 75 лет* / Под ред. С. П. Нечипоренко и А. Н. Петрова. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 160 с.
42. *Элементный статус населения Российской Федерации (часть 1)* / Под ред. проф. А. В. Скального и проф. М. Ф. Киселева. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. — 416 с.
43. *Лесиовская Е. Е.* Метапрот при экстремальных воздействиях. — СПб.: Полет, 2010. — 103 с.
44. *Элементный статус населения Российской Федерации (часть 2)* / Под ред. проф. А. В. Скального и проф. М. Ф. Киселева. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2011. — 432 с.
45. *Саватеева-Любимова Т. Н., Коваленко А. Л., Петров А. Ю., Васильев С. А., Батоцыренов Б. В., Романцов М. Г.* Отравление монооксидом углерода (угарным газом) / Под ред. Ю. В. Зобнина — СПб.: Тактик-Студио, 2011. — 80 с.
46. *Цыган В. Н., Скальный А. В., Мокеева В. Г.* Спорт. Иммуитет. Питание. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2012. — 240 с.
47. *Элементный статус населения Российской Федерации (часть 3)* / Под ред. проф. А. В. Скального и проф. М. Ф. Киселева. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2012. — 448 с.

48. *Отравления* нестероидными противовоспалительными средствами и ненаркотическими анальгетиками. Клиника, диагностика, лечение. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2012. — 176 с.

49. *Элементный статус населения Российской Федерации (часть 4)* / Под ред. проф. А. В. Скального и проф. М. Ф. Киселева. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2013. — 576 с.

50. *Клиника*, диагностика, лечение, судебно–медицинская экспертиза отравлений алкоголем и его суррогатами: Пособие для врачей / Под общ. ред. Е. Ю. Бонитенко. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2013. — 662 с.

60. *Элементный статус населения России (часть 5)* / Под ред. проф. А. В. Скального и проф. М. Ф. Киселева. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2014. — 544 с.

61. *Атлас*. Элементный статус населения России / Под общ. ред. В. В. Уйба, А. В. Скального. — СПб.: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2014. — 352 с.

62. *Цыган В. Н., Камилова Т. А., Скальный А. В., Долго-Сабуров В. Б.* Патофизиология клетки. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. — 128 с.

ПАТЕНТЫ И АВТОРСКИЕ СВИДЕТЕЛЬСТВА ИНСТИТУТА ТОКСИКОЛОГИИ

1. **Патент RU № 2133245** «Новые тетраамины, обладающие селективным средством к M2-холинорецепторам», зарегистрирован 20.07.1999 г. (Приоритет 07.04.1995 г.) Авторы: *Беспалов А. Я., Горчакова Т. Л., Долго-Сабуров В. Б., Злобина В. И., Космачев А. Б., Либман Н. М., Лычаков А. В., Подосиновичева Н. П., Рамш С. М., Шелковников С. А.*

2. **Патент RU № 2155759** «Аминоспирты ацетиленового ряда, обладающие выраженными M-холинолитическими свойствами и слабо угнетающие центральную нервную систему», зарегистрирован 10.09.2000 г. (Приоритет 25.03.1998 г.) Авторы: *Либман Н. М., Зацепин Э. П., Пашкевич Б. П.*

3. **Патент RU № 2155533** «Способ диагностики нарушений использования кислорода тканями при острых отравлениях», зарегистрирован 10.09.2000 г. (Приоритет 03.08.1999 г.) Авторы: *Саноцкий В. И., Петров А. Н.*

4. **Патент RU № 2179317** «Способ оценки риска токсического действия ртути у детей», зарегистрирован 10.02.2002 г. (Приоритет 20.12.1999 г.) Авторы: *Нечипоренко С. П., Соболев М. Б., Колбасов С. Е., Ильичева Г. Н.*

5. **Патент RU № 2191609** «Способ лечения отравлений ядами нейротоксического действия», зарегистрирован 27.10.2002 г. (Приоритет 28.11.2000 г.) Авторы: *Ливанов Г. А., Голуб Я. В., Нарзикулов Р. А., Нечипоренко С. П., Батоцыренов Б. В.*

6. **Патент RU № 2185850** «Антидот биологических ядов змей», зарегистрирован 27.07.2002 г. (Приоритет 18.03.1999 г.) Авторы: *Голуб Я. В., Нечипоренко С. П., Дагаев С. Г.*

7. **Патент RU № 2195859** «Способ прогнозирования исхода тяжелых острых отравлений нейротропными ядами по нарушению легочного газообмена», зарегистрирован 10.01.2003 г. (Приоритет 19.10.2000 г.) Авторы: *Саноцкий В. И., Петров А. Н.*

8. **Патент RU № 2199119** «Способ раннего прогнозирования исхода критических состояний, вызванных острыми отравлениями, по данным электрокоагулографии», зарегистрирован 20.02.2003 г. (Приоритет 17.08.2000 г.) Авторы: *Саноцкий В. И., Лукин В. А., Петров А. Н.*

9. **Патент RU № 2170576** «Гидрохлориды замещенных ацетиленовых аминоспиртов, обладающие антигалоперидоловой активностью», зарегистрирован 20.07.2001 г. (Приоритет 15.11.1999 г.) Авторы: *Долго-Сабуров В. Б., Космачев А. Б., Евдокимова Е. А., Либман Н. М., Рамш С. М., Петров В. В., Тонкотий В. Д., Филько О. А., Беляев В. А.*

10. **Патент RU № 2186393** «Способ прогнозирования исхода критических состояний, вызванных острыми отравлениями, по газовому составу выдыхаемого воздуха», зарегистрирован 27.07.2002 г. (Приоритет 03.08.1999 г.) Авторы: *Саноцкий В. И., Петров А. Н.*

11. **Патент RU № 2174510** «Гидрохлориды замещенных ацетиленовых аминоспиртов — активные и низкотоксичные антагонисты галоперидола», зарегистрирован 10.10.2001 г. (Приоритет 15.11.1999 г.) Авторы: *Долго-Сабуров В. Б., Космачев А. Б., Евдокимова Е. А., Либман Н. М., Рами С. М., Петров В. В., Тонкопий В. Д., Филько О. А., Кубарская Л. Г.*

12. **Патент RU № 2169559** «Применение перфторана для лечения химических поражений легких», зарегистрирован 27.06.2001 г. (Приоритет 17.05.1999 г.) Авторы: *Иваницкий Г. Р., Колбасов С. Е., Ливанов Г. А., Мороз В. В.*

13. **Патент RU № 2184542** «Гидрохлорид 1-фенил-1-циклопентил-4-пиперидинол-2-бутин-1-ола (Пентифин), обладающий активностью при лечении и предупреждении паркинсонизма», зарегистрирован 10.07.2002 г. (Приоритет 14.07.1998 г.) Авторы: *Долго-Сабуров В. Б., Загребин А. О., Космачев А. Б., Кубарская Л. Г., Либман Н. М., Лычаков А. В., Муковский Л. А., Нечипоренко С. П., Петров А. Н., Подосиновичева Н. П., Рами С. М., Саватеева Т. Н., Соловьева Н. Е., Сомин И. Н., Тонкопий В. Д., Титкова Т. А., Хоботова З. И., Храброва А. В., Филько О. А.*

14. **Патент RU № 2224516** «Гидрохлорид 1-фенил-1-циклопентил-4-пиперидинол-2-бутин-1-ола (Пентифин), обладающий М4-холиноблокирующей активностью», зарегистрирован 17.10.2002 г. (Приоритет 17.10.2002 г.) Авторы: *Космачев А. Б., Дагаев С. Г., Либман Н. М., Филько О. А., Храброва А. В., Кубарская Л. Г., Соловьева Н. Е., Долго-Сабуров В. Б.*

15. **Патент RU № 2267130** «Способ оценки критических состояний, вызванных острыми отравлениями нейротропными веществами», зарегистрирован 05.02.2005 г. (Приоритет 05.02.2004 г.) Авторы: *Саноцкий В. И., Давыдова Е. В., Петров А. Н., Шилов В. В.*

16. **Патент RU № 2256910** «Способ определения чувствительности гидробактериоцитов *Daphnia magna* Straus к токсическому действию водорастворимых химических веществ», зарегистрирован 19.06.2005 г. (Приоритет 19.06.2003 г.) Авторы: *Петров В. В., Подосиновичева Н. П., Долго-Сабуров В. Б.*

17. **Патент RU № 2243770** «Средство для лечения отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами», зарегистрирован 10.01.2005 г. (Приоритет 24.06.2003 г.) Авторы: *Журкович И. К., Зацепин Э. П., Лантвоев В. И., Нечипоренко С. П., Сомин И. Н.*

18. **Патент RU № 2273478** «Применение гидрохлорида 1-фенил-1-(1-метилциклопентил)-4-пиперидино-2-бутин-1-ола, обладающего М1-холиноблокирующей активностью», зарегистрирован 10.04.2006 г. (Приоритет 13.05.2004 г.) Авторы: *Дагаев С. Г., Космачев А. Б., Филько О. А., Либман Н. М., Кубарская Л. Г., Храброва А. В., Соловьева Н. Е., Подосиновичева Н. П., Беляев В. А., Долго-Сабуров В. Б.*

19. **Патент RU № 2285364** «Средство «Пеликсим» для лечения отравления фосфорорганическими отравляющими веществами», зарегистрирован 15.09.2006 г. (Приоритет 11.03.1991 г.) Авторы: *Андросов Н. С., Бегунова Н. В., Виноградова Н. Д., Георгиевский В. П., Голиков С. Н., Гризо-*

дуб А. И., Гурьянов Г. А., Журкович И. К., Затула Е. Н., Зацепин Э. П., Иваненко А. Г., Колбасов С. Е., Королев С. М., Кузнецов С. Г., Кулешов В. И., Либман Н. М., Мостова М. И., Нечипоренко С. П., Прозоровский В. Б., Сомин И. Н., Софронов Г. А., Степанов С. В., Тонкопий В. Д., Харитонов С. Г., Царенков В. М.

20. Патент RU № 2362162 «Способ оценки эффективности антигипоксических препаратов на модели дыхательной гипоксии у *Daphnia magna* Straus», зарегистрирован 20.07.2009 г. (Приоритет 26.12.2007 г.) Авторы: Петров В. В., Подосиновичева Н. П., Долго-Сабуров В. Б., Саватеева-Любимова Т. Н.

21. Патент RU № 2392958 «Антигипоксическое средство для лечения отдаленных последствий отравлений метгемоглобинообразователями», зарегистрирован 27.06.2010 г. (Приоритет 26.05.2008 г.) Авторы: Сивак К. В., Лесиовская Е. Е., Саватеева-Любимова Т. Н.

22. Патент RU № 2419448 «Комплексное средство для лечения отдаленных последствий отравлений метгемоглобинообразователями», зарегистрирован 27.05.2011 г. (Приоритет 25.09.2009 г.) Авторы: Сивак К. В., Лесиовская Е. Е., Саватеева-Любимова Т. Н.

23. Патент RU № 2431665 «Способ получения биологических референтных материалов для производства стандартных образцов состава этих материалов, содержащих токсичные металлы и биологический материал, полученный этим способом (варианты)», зарегистрирован 20.10.2011 г. (Приоритет 18.11.2009 г.) Авторы: Малов А. М., Нечипоренко С. П., Семенов С. В., Сибиряков В. К., Рутковский Г. В.

24. Патент RU № 2431665 «Средство для профилактического лечения отравлений фосфорорганическими отравляющими веществами», зарегистрирован 15.12.2011 г. (Приоритет 30.12.2010 г.) Авторы: Нечипоренко С. П., Назаров В. Б., Колбасов С. Е., Мелихова М. В., Вакуненко О. А., Сомин И. Н.

25. Свидетельство РФ на товарный знак (знак обслуживания) № 458087, зарегистрировано 30 марта 2012 г.

26. Патент RU № 2486604 «Способы комплексной оценки глубины депримирующего действия химических веществ», зарегистрирован 27.06.2013 г. (Приоритет 22.11.2010 г.) Авторы: Бонитенко Е. Ю., Петров А. Н., Башарин В. А., Иванов М. Б., Макарова Н. В.

27. Патент RTJ № 2535095 «Композиция для трансдермальной доставки в организм лекарственных веществ и лекарственная форма на её основе», зарегистрирован 10.12.2014 г. (Приоритет 09.01.2013 г.) Авторы: Ивницкий Ю. Ю., Краснов К. А., Шефер Т. В.

С 1949 по 1990 г. (включительно) Институт токсикологии получил 127 авторских свидетельств на изобретения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СИНТЕЗИРОВАННЫЕ В ИНСТИТУТЕ ТОКСИКОЛОГИИ

Холиноблокаторы

М-холиноблокаторы центральные — циклозил, трибутам, пентифин, амизил, глипин, циклопентолат, амедин

М-холиноблокаторы периферические — хлорозил

Н-холиноблокаторы — педифен, дифацил, тропацин

Реактиваторы ацетилхолинэстеразы — карбоксим, дипироксим, дамоксим, оксимон

Обратимые ингибиторы холинэстеразы — диамины и их бис-четвертичные ониевые производные

Адреноблокаторы — пирроксан, бутироксан

Антиоксиданты — педифен

ФОТОГРАФИИ

