

13. Influence of H.pylori infection and eradication on p53, cerbB-2 and Ki-67 in gastric mucosa / K. Brajsa, Z. Ferencic, M. Katicic [et al.] // Hepato-gastroenterology. – 2006. – Vol. 53. – P. 968–972.

14. Kovama S. Apoptotic depletion of infiltrating mucosal lymphocytes associated with Fas ligand expression by H. pylori-infected gastric mucosal epithelium human glandular stomach as a site of immune privilege // Dig. Dis. Sci. – 2000. – Vol. 45. – P. 773–780.

15. Nagayo T. Precursors of human gastric cancer: their frequencies and histological characteristics : Pathophysiol. Carcinogenesis Dig. Org. Proc. 7th Int. Symp. Princess Takamatsu // Cancer Res. Fund. – 1977. – P. 151–160.

16. Use fullness of p53 and Ki-67 immuno-histochemical analysis for preoperative diagnosis of extremely well-differentiated gastric adenocarcinoma / C. Niimi, N. Ohmiya., Y. Niwa [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 118. – P. 683–692.

УДК 616-099-08

В.В. Воробьева, И.В. Зарубина, П.Д. Шабанов

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРОТЕКТОРЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОТРАВЛЕНИЙ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Целью работы явилось экспериментальное изучение механизмов защитного действия производных тиобензимидазола метапрота и этомерзола 25 и 50 мг/кг в модели острой интоксикации карбофосом ($256 \pm 8,7$) мг/кг у крыс. Оба препарата восстанавливали переносимость физической нагрузки, нормализовали активность АсАТ, АлАТ, снижали уровни билирубина, креатинина и азота мочевины. Воздействие на процессы перекисного окисления липидов выразилось в снижении концентрации малонового диальдегида и повышении уровней восстановленного глутатиона, при этом устранялись показатели эндогенной интоксикации. Доказаны антигипоксический, антиоксидантный, актопротекторный, энерготропный, репарационный эффекты метапрота и этомерзола.

Ключевые слова: отравления, фосфорорганические соединения, карбофос, метапрот, этомерзол, метаболические протекторы.

Введение

Фосфорорганические соединения (ФОС) вызывают ежегодно во всем мире до 3 млн отравлений [17, 18, 30]. Необходимость разработки средств профилактики и лечения острых отравлений ФОС [12, 18, 26] обусловлена возможностью возникновения массовых отравлений в процессе уничтожения химического оружия [9, 20, 28], при террористических актах, их хозяйственном использовании в качестве инсектицидов, пестицидов и гербицидов [7, 12, 19].

Имеется необходимость в создании хорошо переносимого лечебно-профилактического антидота ФОС [17, 18], помимо имеющихся современных профилактических (П-6 и П-10М) и лечебных антидотов (будаксим и пеликсим) [15, 16, 31]. Применение современных антидотов ФОС [3, 15, 16, 18, 31] эффективно на ранних этапах отравления, но не снимает необходимости ликвидации так называемых отдаленных последствий интоксикации [2, 26]. Отдаленные (отставленные) последствия острых интоксикаций ФОС разнообразны и формируют неблагоприятный фон для возникновения и прогрессирования различных хронических заболеваний [29]. Поэтому поиск средств восстановитель-

но-реабилитационной направленности, обладающих защитными свойствами как в токсикогенной фазе острого отравления, так и в отдаленные сроки после отравлений, представляется весьма актуальным.

Исходя из того, что ФОС, обладая определенной органоспецифичностью, максимально негативно воздействуют на нервную систему, в качестве средств ускоренной реабилитации были выбраны актопротекторы и антигипоксанты метапрот и этомерзол. Метапрот (2-этилтиобензимидазола гидробромид, группа синтетических адаптогенов, код АТХ А13А, синонимы: бемитил, бемактор), наряду с антигипоксическим, антиоксидантным, ноотропным, актопротекторным, энерготропным, репарационным и иммуномодулирующим эффектом, обладает выраженным нейропротективным свойством [4, 5, 14, 27]. Препарат создан в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова для целевого использования в военной медицине. Препарат позиционировался как актопротектор, т. е. средство, повышающее дееспособность (физическую работоспособность) человека [27]. Этомерзол – производное меркаптобензимидазола (5-этокси-2-этилтиобензимидазол), также

рассматривался как актопротектор, имея однонаправленные и сопоставимые с метапротом антигипоксический, энергостабилизирующий и метаболический защитный эффекты [4]. Таким образом, оба препарата, демонстрируя актопротекторные свойства, в своем спектре действия имеют антигипоксическую составляющую, достаточно ярко выраженную [4, 5, 22]. Поэтому мы их рассматривали как актопротекторы и антигипоксанта.

Цель исследования – в экспериментальных условиях оценить защитное действие метапрота и этомерзола при отравлении ФОС (карбофосом).

Материалы и методы

Эксперименты проводили на 40 беспородных белых крысах-самцах массой 160–200 г, содержавшихся на стандартной диете вивария (табл. 1). За 24 ч до опытов кормление животных, находившихся на свободном режиме, прекращали. Изучаемые токсические агенты вводили однократно внутривенно в дозе 1,0 ЛД₅₀. В качестве основного показателя токсичности использовали среднесмертельную дозу яда (ЛД₅₀), равную для карбофоса (256,4 ± 8,7) мг/кг. Расчет ЛД₅₀ производили методом наименьших квадратов пробит-анализа кривых летальности по В.Б. Прозоровскому [10] и табличными методами определения средней эффективности дозы или среднего времени выживания. Забор крови осуществляли у наркотизированных гексеналом (125 мг/кг) животных из брюшной аорты или нижней полой вены.

Для фармакологической защиты использовали антигипоксанта метапрот и этомерзол в дозах 25 и 50 мг/кг при введении внутрь. Дозы препаратов выбраны на основании многочисленных исследований, доказавших их антигипоксическую и актопротекторную активность [4, 13, 22, 23]. Контрольным животным вводили 0,9 % раствор хлорида натрия.

Оценку физической выносливости при интоксикации [6] и на фоне защиты антигипоксанта-

ми осуществляли по плавательной пробе с отягощением, оценивая время удержания на плаву (ВУП). Последнее выражали в процентах от уровня показателя у интактных крыс. Тестирование проводили на 1-, 3-, 5-, 7-е и 10-е сутки после отравления.

Биохимические исследования выполняли на автоанализаторе фирмы «Technicon Instruments Corporation» (США). В крови контрольных и животных, подвергнутых интоксикации, изучали активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), общего белка, креатинина, азота мочевины, калия и натрия сыворотки на 1-, 3-и и 7-е сутки после отравления.

Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА); функцию антиоксидантной системы – по концентрации восстановленного глутатиона (ВГ). Интегративную оценку эндогенной интоксикации осуществляли, вычисляя лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по О.В. Островскому и Я.Я. Кальф-Калифу [8]. Программа экспериментов одобрена Комитетом по вопросам этики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistica 6.0. Значимость межгрупповых различий оценивали по параметрическому (t-критерий Стьюдента) или непараметрическому (U-тест Вилкоксона–Манна–Уитни) критериям в зависимости от типа распределения.

Результаты исследования

В ряде экспериментальных работ целенаправленно изучалось влияние ФОС на физическую работоспособность животных [6]. Методом статической физической нагрузки на вертикальном стержне удалось доказать, что действие ФОС на физическую выносливость зависит от дозы и тяжести острого отравления. В малых дозах (1/10 ЛД₅₀) ФОС (нибурин, армин, фосфокон) стимулируют работоспособность, а в больших дозах – угнетают, что коррелирует с показателем летальности животных. Более того, физическая нагрузка усиливает токсическое действие ФОС в период клинических проявлений интоксикации.

В нашем исследовании острое отравление карбофосом характеризовалось выраженным нарушением физической работоспособности лабораторных животных (рис. 1) по сравнению с группой интактного контроля.

На 7-е сутки в группе крыс, леченных этомерзолом, отмечали практически полное восста-

Таблица 1
Экспериментальные группы животных

ФОС	ЛД ₅₀ , мг/кг	Метаболический протектор	Доза, мг/кг	n
Интактные животные (1-я группа – норма)				
-	-	-	-	20
Животные, подвергнутые интоксикации (2-я группа – контроль)				
Карбофос	256,4 ± 8,7	-	-	20
Животные, подвергнутые интоксикации на фоне метапрота (3-я группа) и этомерзола (4-я группа)				
Карбофос	256,4 ± 8,7	Метапрот	25	20
Карбофос	256,4 ± 8,7	Этомерзол	50	20

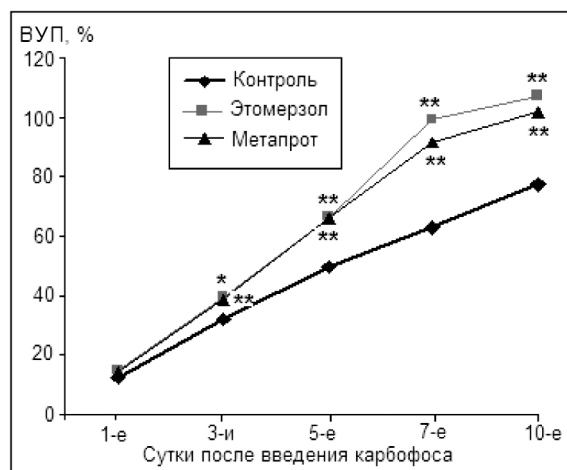


Рис. 1. Влияние метапрота и этомерзла на восстановление физической работоспособности по данным плавательной пробы при отравлении карбофосом в дозе LD_{50} . Здесь и на рис. 2–6 и в табл. 2: * по сравнению с нормой ($p < 0,05$); ** по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

новление физической работоспособности по ВУП составило ($99,2 \pm 1,9$) %, а на фоне лечения метапротом – ($91,7 \pm 1,9$) %. В контрольной группе ВУП на 7-е сутки составило ($63,0 \pm 1,4$) %. К 10-м суткам после отравления работоспособность животных, получавших метапрот, была несколько выше уровня интактных крыс – ($102,0 \pm 1,9$) %, а при использовании этомерзла достоверно выше – ($107,0 \pm 3,2$) % ($p \leq 0,05$), тогда как в контрольной группе ВУП на 10-е сутки составило ($77,7 \pm 2,1$) %.

Максимальное повышение активности АсАТ (рис. 2) отмечали во всех группах на 3-и сутки после отравления. Однако на 7-е сутки на фоне

применения исследуемых веществ активность АсАТ снизилась практически до уровня интактных животных, а в контрольной группе оставалась выше нормы на 64,4 %.

Активность АлАТ в контрольной группе на 7-е сутки отравления была повышена более чем в 2 раза (см. рис. 2). При использовании актопротекторов максимальная активность АлАТ отмечалась на 1-е сутки после отравления, а на 3-и сутки – достоверно снижалась. К 7-м суткам активность АлАТ у животных, получавших этомерзол и метапрот, была на уровне величин у крыс группы норма.

Уровень общего билирубина, максимально повышенный на 1-е сутки после отравления во всех группах, в дальнейшем снижался. Однако в контрольной группе на 7-е сутки он остался повышенным на 39,7 %, тогда как на фоне фармакологической защиты достиг показателей интактных животных (рис. 3).

Концентрация креатинина (рис. 4) и азота мочевины (табл. 2) в контрольной группе отчетливо нарастала к 7-м суткам после отравления.

Метапрот и этомерзол снижали уровень азотистых шлаков до нормальных величин к 7-м суткам. Таким образом, острое отравление карбофосом сопровождается отклонениями от нормального уровня ряда биохимических показателей сыворотки крови, свидетельствующих о нарушении функции печени (аминотрансферазы, билирубин) и почек (креатинин, азот мочевины). Применение метапрота и этомерзла способствует ускорению нормализации биохимических показателей. Терапевтический эффект актопротекторов отмечается на 3–7-е сутки применения.

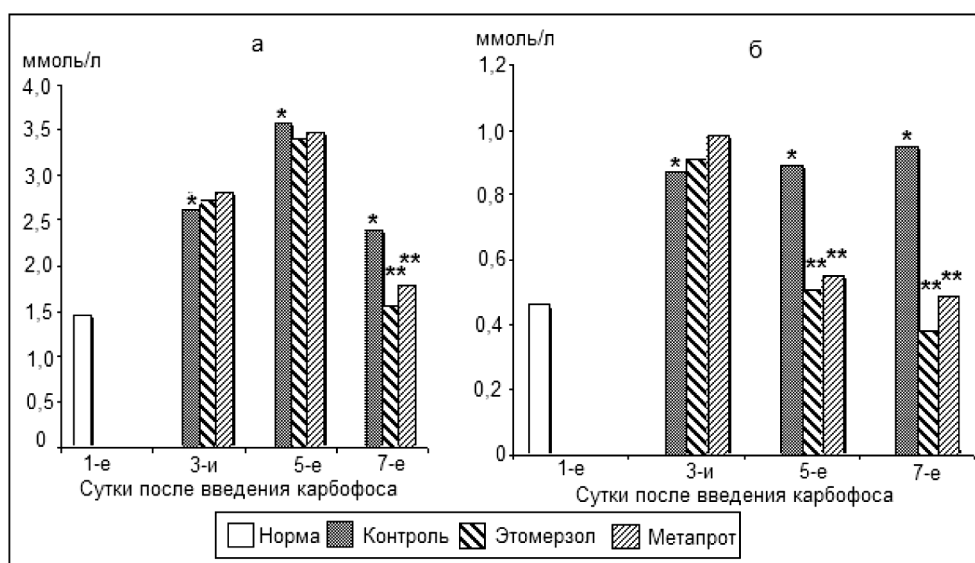


Рис. 2. Влияние метапрота и этомерзла на показатели АсАТ (а), АлАТ (б) крови при интоксикации карбофосом.

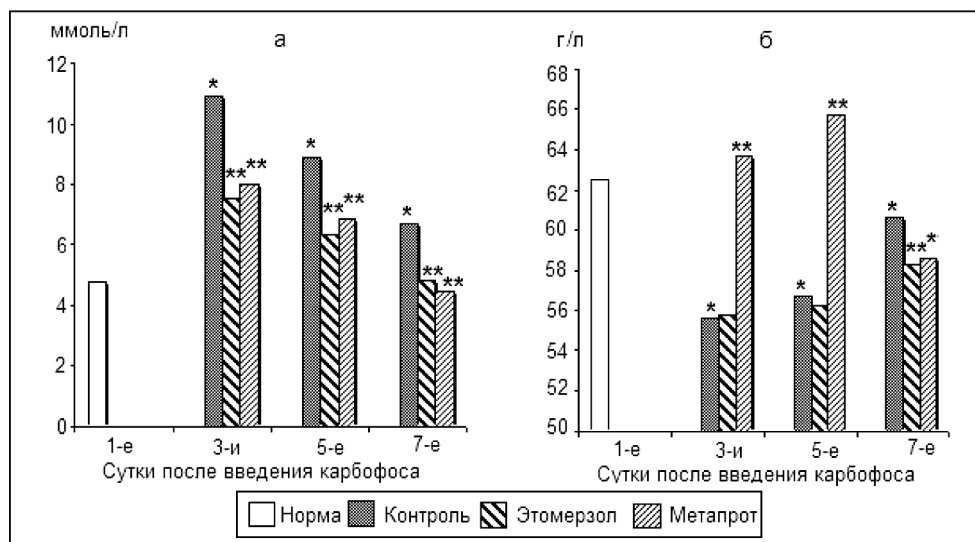


Рис. 3. Влияние метапрота и этомерзола на показатели билирубина (а) и белка (б) крови при интоксикации карбофосом.

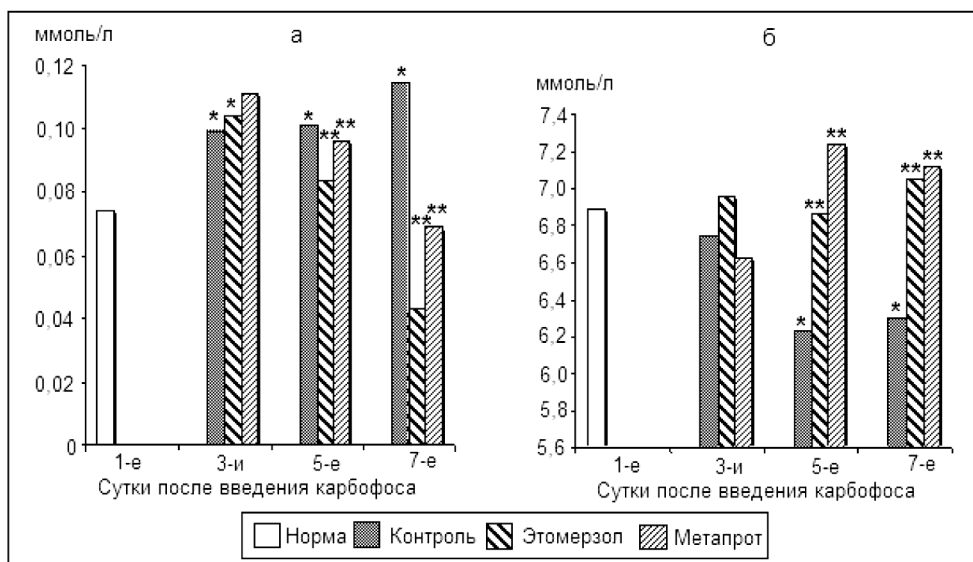


Рис. 4. Влияние метапрота и этомерзола на показатели креатинина (а) и глюкозы (б) крови при интоксикации карбофосом.

Таблица 2

Некоторые биохимические показатели крови при интоксикации карбофосом и применении метапрота и этомерзола (M ± m)

Показатель	Сутки после введения яда	Норма	Контроль (n = 18)	Метаболический протектор	
				этомерзол (n = 18)	метапрот (n = 18)
Азот мочевины, ммоль/л	1-е	7,38 ± 0,57	7,42 ± 0,89	7,91 ± 1,22	7,84 ± 1,13
	3-и		9,05 ± 0,61*	8,87 ± 0,46	8,94 ± 0,72
	7-е		12,35 ± 0,48*	7,33 ± 0,83**	7,81 ± 0,57**
Калий, ммоль/л	1-е	5,36 ± 0,41	5,24 ± 0,18	5,46 ± 0,22	5,37 ± 0,46
	3-и		5,70 ± 0,24	5,62 ± 1,26	5,57 ± 0,50
	7-е		5,54 ± 0,17	5,37 ± 0,15	5,64 ± 0,29
Натрий, ммоль/л	1-е	141,2 ± 2,3	139,3 ± 0,7	140,1 ± 0,4	139,9 ± 1,2
	3-и		140,5 ± 1,0	141,0 ± 0,6	138,7 ± 0,9
	7-е		139,9 ± 1,6	139,6 ± 1,0	140,3 ± 0,9

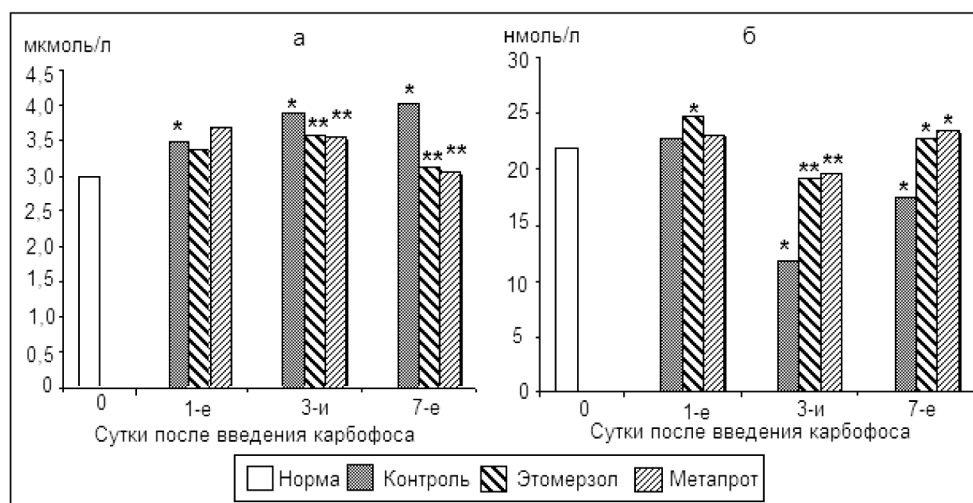


Рис. 5. Влияние метапрота и этомерзола на уровень малонового диальдегида (а) и восстановленного глутатиона (б) при отравлении карбофосом.

Интоксикация карбофосом приводила к усилению процессов ПОЛ, о чем свидетельствовал повышенный уровень МДА в крови (рис. 5а). На фоне курсового применения актопротекторов отмечали нормализацию уровня МДА к 7-м суткам после отравления, тогда как в контрольной группе на 7-е сутки уровень МДА был в 2 раза выше нормы. На 3-и сутки после отравления происходило падение уровня ВГ (см. рис. 5б), свидетельствуя о нарушении окислительного гомеостаза. На фоне применения актопротекторов к 7-м суткам концентрация ВГ достигла нормальных величин.

Известно, что эндогенная интоксикация является отражением последствий нарушения микроциркуляции и микрогемолимфоциркуляции, реологии, газообмена и кислородного

бюджета, иммунитета и противoinфекционной защиты, а также управления интеграцией этих процессов [8]. Степень выраженности эндогенной интоксикации по ЛИИ в контрольной группе и на фоне фармакологической защиты представлена рис. 6. Видно – актопротекторы прекращают развитие эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом.

Известно, что при остром отравлении ФОС вслед за доминированием симптоматики, обусловленной угнетением ацетилхолинэстеразы, осуществляющей гидролиз ацетилхолина (плазма, эритроциты, мозг), у выживших экспериментальных животных начинают формироваться отдаленные последствия интоксикации. Они возникают за счет немедиаторного действия антихолинэстеразных средств, в том чис-

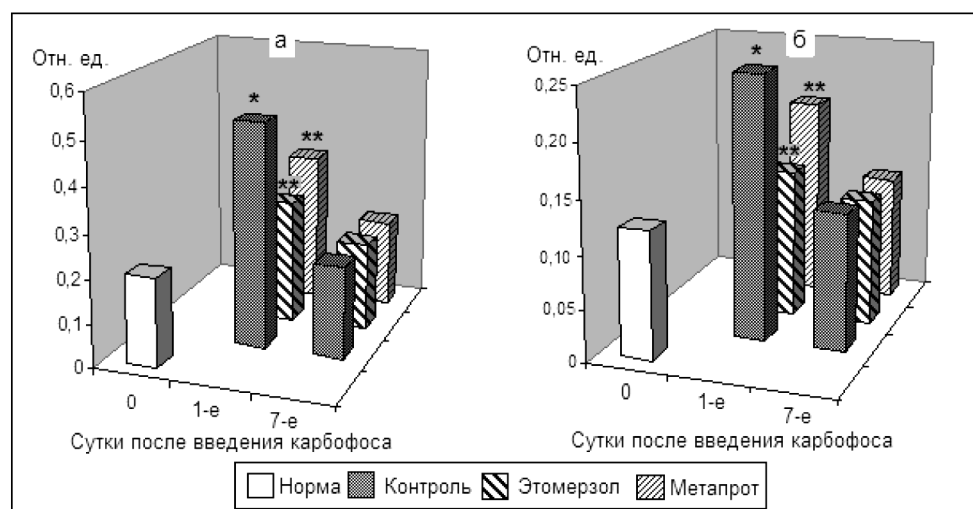


Рис. 6. Влияние метапрота и этомерзола на развитие эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом в дозе ЛД₅₀, ЛИИ по О.В. Островскому (а) и Я.Я. Кальф-Калифу (б).

ле вовлечения иммунокомпетентных клеток, а также проявлений неспецифического воспаления и, в конечном итоге, связаны с развитием митохондриальной патологии [25, 26]. Гиперкоагуляционные изменения, снижение скорости кровотока, паравазальный отек, повышение проницаемости сосудистой стенки, развитие васкулита с ангиодистоническими явлениями способствуют развитию ишемии тканей. Эти проявления обусловлены, в первую очередь, дисфункцией эпителия. Повышение активности тучных клеток и, в частности, тканевых базофилов (лаброцитов), имеющих на своей поверхности М- и Н-холинорецепторы, также играют существенную роль в формировании системной воспалительной реакции [2, 26, 29]. Повреждение целостности гистогематического барьера обеспечивает возможность аутоиммунизации антигенами нервной ткани и способствует развитию органофосфатной нейропатии или ФОС-индуцированной отставленной полинейропатии [17].

Общепризнано, что инвалидизирующая патология [26] после отравления ФОС сопряжена как с активацией каскадных реакций свободно-радикального окисления биосубстратов, формированием свободнорадикального повреждения тканевых структур [25], так и с истощением системы антиоксидантной защиты [29]. Обнаруженные в эксперименте высокие уровни МДА (см. рис. 5а) и снижение уровня ВГ (см. рис. 5б) свидетельствуют об окислительном стрессе и определяют необходимость введения препаратов с антиоксидантной активностью.

Результаты по влиянию карбофоса на физическую выносливость животных, полученные в эксперименте (см. рис. 1), согласуются с литературными данными [23]. Развивающаяся при интенсивной физической нагрузке рабочая гипоксия сопровождается обратимыми изменениями структуры и функций митохондрий не только как источника энергетических эквивалентов, но и как системы, регулирующей гомеостатические показатели организма. Влияние метапрота на митохондрии, реализуемое через активацию синтеза митохондриальных белков [4], заключается в ослаблении торможения НАД-зависимого (никотинамид адениндинуклеотид) дыхания, активности сукцинатдегидрогеназы, уменьшении разобщения окисления с фосфорилированием, предотвращении глубокого низкоэнергетического сдвига. Влияние этомерзола на физическую выносливость может быть связано со снижением значения лактат-пируватного отношения в ткани сердца, повышением содержания креатинфосфата и аденозинтри-

фосфорной кислоты (АТФ) в тканях, увеличением энергетического заряда адениловой системы [4].

Подтвержденные в представленном исследовании антигипоксический и энерготропный эффекты лежат в основе актопротекторной активности метапрота и этомерзола, проявившейся в повышении физической работоспособности животных, подвергнутых интоксикации, и ускорении ее восстановления после предельных нагрузок, очевидно, благодаря меньшему снижению содержания гликогена, АТФ, креатинфосфата и более эффективному потреблению кислорода [4, 27].

Способность метапрота уменьшать образование гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, шиффовых оснований доказана для различных состояний. Очевидно, благодаря способности усиливать синтез антиоксидантных ферментов, особенно супероксиддисмутазы, метапрот в экстремальных для организма условиях повышает антиоксидантную защиту в модели отравления карбофосом. Этомерзол, в свою очередь, предупреждает чрезмерную активацию процессов липопероксидации и угнетение антиоксидантной системы в головном мозге и печени, ослабляет действие свободных радикалов, включаясь в клеточные механизмы регуляции ПОЛ, достоверно ингибируя железоиндуцированное НАДФН₂-зависимое (никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный) ПОЛ [4, 13].

Таким образом, острое отравление карбофосом уменьшает переносимость физической нагрузки, повышает активность АсАТ, АлАТ, уровень общего билирубина, креатинина и азота мочевины, МДА и снижает концентрации восстановленного глутатиона, нарушая макроциркуляцию, реологические свойства крови, газообмен тканей.

Метапрот и этомерзол при курсовом применении (10 дней) восстанавливают переносимость физической нагрузки после отравлений ФОС, нормализуют активность АсАТ, АлАТ, снижают уровни билирубина, креатинина и азота мочевины. Оба препарата нормализуют процессы перекисного окисления через снижение МДА и повышение ВГ, а также устраняют показатели эндогенной интоксикации. Совокупность выявленных в эксперименте эффектов способствовала защите цитоплазматических и митохондриальных мембран от продуктов ПОЛ, выразилась в органо(гисто)протективном действии метапрота и этомерзола и прекращении развития эндогенной интоксикации при отравлении карбофосом.

Заключение

В структуре общей смертности в Российской Федерации увеличилась смертность от несчастных случаев. Ее влияние на ожидаемую продолжительность жизни становится настолько значимым, что данный показатель почти сравнялся с показателем смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы [11, 24]. Опасность отравлений ФОС может быть обусловлена нарушением технологии транспортировки, хранения, применения в сельском хозяйстве [21]. Возможность возникновения отравлений не исключается и в процессе уничтожения химического оружия и террористических актов [9, 17, 18, 20, 28]. На территории России в ряде густонаселенных районах (Брянская, Кировская, Пензенская области) объекты уничтожения химического оружия располагаются в непосредственной близости от городов и поселений. В связи с этим чрезвычайно актуальны проблемы изучения не только патогенеза токсического действия ФОС, но и совершенствование антидотной, патогенетической и симптоматической терапии.

Изучение общих закономерностей химико-биологического взаимодействия биологических объектов и токсикантов позволяет выявлять адаптивные и компенсаторные механизмы, обеспечивающие устойчивость основных функций организма к повреждающему действию ксенобиотиков. Изучение молекулярных и клеточных механизмов токсичности определяет точки-мишени для воздействия фармакологических средств.

Очевидно, что повышение эффективности реанимационных мероприятий и лечения отравлений на этапе реабилитации возможно благодаря минимизации, прежде всего, гипоксического повреждения нервной ткани в остром периоде интоксикации, а также улучшению биотрансформирующей и элиминирующей функции печени и почек. Эта задача может быть решена в рамках концепции метаболической защиты путем применения препаратов с нейро-, гепато- и нефропротективной активностью, таких как метапрот и этомерзол [1, 4, 5, 14, 23]. Их корректирующее влияние на реакции клеточного метаболизма, энергетическое обеспечение, состояние процессов пероксидации обеспечивает органо(гисто)протективный и актопротекторный эффекты [27] и может быть использовано профпатологами и военными медиками в лечении и реабилитации лиц, пострадавших в производственных и иных чрезвычайных условиях.

Литература

1. Воробьева В.В., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Защитные эффекты метапрота при остром отравлении карбофосом // Актуальные проблемы токсикологии и радиобиологии : материалы рос. науч. конф. – СПб., 2011. – С. 194.
2. Молекулярные механизмы холинергической регуляции и дезрегуляции / Н.В. Гончаров, Д.С. Прокофьева, Н.Г. Войтенко [и др.] // Токсикол. вестн. – 2010. – № 2. – С. 4–9.
3. Модуляция антидотами фосфорорганических соединений иммунных реакций синтеза цитокинов, связанных с функцией ТН1-, ТН2-лимфоцитов / П.Ф. Забродский, В.Ф. Киричук, В.Г. Лим, И.Х. Яфрова // Токсикол. вестн. – 2009. – № 3. – С. 7–10.
4. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 368 с.
5. Зарубина И.В., Нурманбетова Ф.Н., Шабанов П.Д. Антигипоксанты при черепно-мозговой травме. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2006. – 208 с.
6. Заугольников С.Д., Заиконникова Н.В., Свечинский М.А. Роль холинолитиков и реактиваторов холинэстераз в восстановлении выносливости к физической нагрузке в условиях отравлений ФОС // Фармакология и токсикология ФОС и других биологически активных веществ : науч. тр. – Казань, 1974. – Т. 41, вып. 2. – С. 38–43.
7. Измеров Н.Ф. Оценка профессионального риска в медицине труда: принципы, методы и критерии // Вестн. РАМН. – 2004. – № 2. – С. 17–21.
8. Кальф-Калиф Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении // Врач. дело. – 1941. – № 1. – С. 31–35.
9. Колбасов С.Е., Нечипоренко С.П., Петров А.Н. Медицинские и биологические проблемы, связанные с уничтожением химического оружия. – Волгоград, 2003. – С. 220–221.
10. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб. : Фолиант, 2004. – 720 с.
11. Мамедов М.Н., Деев А.Д. Оценка суммарного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых лиц трудоспособного возраста // Кардиология. – 2008. – № 10. – С. 28–33.
12. Токсикокинетика фосфорорганических инсектицидов при острых пероральных отравлениях и рациональная тактика детоксикации организма / В.А. Маткевич, Ж.А. Лисовик, Е.А. Лужников, В.Н. Александровский // Токсикол. вестн. – 2010. – № 6. – С. 6–10.
13. Миронова О.П., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Этомерзол как антиоксидантное средство // Биомед. химия. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 434–442.
14. Новиков В.Е., Понамарева Н.И., Шабанов П.Д. Аминотиоловые антигипоксанты при травматическом отеке мозга. – Смоленск : ЭЛБИ-СПб, 2008. – 184 с.
15. Петров А.Н. Антидоты фосфорорганических веществ / А.Н. Петров, Г.А. Софронов, С.П. Нечипоренко, Н.И. Сомин // Рос. хим. журн. – 2004. – Т. 48, № 2. – С. 110–116.

16. Современное состояние эпидемиологии химических отравлений и токсикологической помощи населению / Ю.Н. Остапенко, Н.Н. Литвинов, П.Г. Рожков [и др.] // Токсикол. вестн. – 2010. – № 3. – С. 34–36.
17. Прозоровский В.Б., Чепур С.В. Новые данные о несинаптических (дистантных) эффектах фосфорорганических ингибиторов холинэстеразы (обзор литературы) // Токсикол. вестн. – 2001. – № 4. – С. 2–7.
18. Прозоровский В.Б. Проблемы лечебно-профилактического антидота фосфорорганических соединений // Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации. – М., 2007. – С. 72–75.
19. Профессиональный риск для здоровья работников: руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.И. Денисова. – М., 2003. – 384 с.
20. Медико-гигиеническое обеспечение объектов по уничтожению химического оружия на современном этапе / В.Р. Рембовский, А.С. Радилов, С.В. Нагорный [и др.] // Токсикол. вестн. – 2010. – № 3. – С. 26–30.
21. Розенгарт В.И., Шерстобитов О.Е. Избирательная токсичность фосфорорганических инсектицидов. – Л.: Наука, 1978. – 174 с.
22. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. – 1993. – Т. 25. – С. 5–9.
23. Опыт клинического применения актопротектора этомерзола при острых отравлениях фосфорорганическими соединениями (ФОС) / А.Е. Сосюкин, И.В. Зарубина, В.Н. Першин [и др.] // Актуальные проблемы теоретической и прикладной токсикологии: тез. докл. всерос. конф. токсикологов. – СПб., 1995. – Вып. 2. – С. 66.
24. Преждевременная смертность, обусловленная острыми отравлениями в Свердловской области, и ее социально-экономические последствия / Р.А. Хальфин, В.Г. Сенцов, М.В. Бровкин, В.А. Бровкин / Токсикол. вестн. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
25. Чепур С.В., Юдин М.А., Быков В.Н. Изменение структуры и функциональных свойств эндотелия сосудов гемоциркуляторного русла при токсическом холинопозитивном синдроме // Морфология. – 2006. – Т. 129, № 2. – С. 106.
26. Чепур С.В. Отдаленные органофосфатные нейропатии: патогенез, профилактика и лечение // Токсикол. вестн. – 2010. – № 3. – С. 2–43.
27. Шабанов П.Д. Клиническая фармакология метапрота : метод. рекомендации для врачей. – СПб. : ВМедА, 2010. – 96 с.
28. Шкодич П.Е., Желтобрюхов В.Ф., Клаучек В.Р. Эколого-гигиенические аспекты проблемы уничтожения химического оружия. – Волгоград, 2004. – 235 с.
29. Юдин М.А., Быков В.Н., Сазонова А.В. Подходы к анализу механизмов формирования отдаленных последствий интоксикации уничтожаемыми органофосфатами // Вопросы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации. – М., 2007. – С. 187–189.
30. Stress and immune responses. V. Adrenal involvement in the alteration of antibody responses in restraint-stressed mice / T. Ocimura, M. Ogawa, T. Yamachi, Y. Sasaki // Jap. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 41, N 2. – P. 237–245.
31. Petroianu G.A., Missler A., Zuleger K. Enzyme reactivator treatment in organophosphate exposure: Clinical relevance of thiocholinesteratic activity of pralidoxime // G. Appl. Toxicol. – 2004. – N 24. – P. 429–435.