

И.В. Юрченко, к.м.н., Г.М. Балан, д.м.н., проф., Е.М. Юрченко

К КЛИНИКЕ, ПАТОГЕНЕЗУ И ЛЕЧЕНИЮ ИНТОКСИКАЦИЙ ПРОИЗВОДНЫМИ ДИТИОКАРБАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя, г. Киев.

Производные дитиокарбаминовой кислоты (ДТКК) находят широкое применение в народном хозяйстве и медицине. В промышленности эти соединения — тетраметилтиурамдисульфид (ТМТД), цирам — используются с начала XX века в качестве ускорителей вулканизации каучука при изготовлении резины [1,2]. Благодаря фунгицидной и антибактериальной активности многие дитиокарбаматы (ДТК) получили широкое применение в сельском хозяйстве в качестве пестицидов [3 — 6]. Соли метил-ДТКК (карбатион и др.) используются в качестве фунгицидов, нематодов, гербицидов; диметил-ДТКК (ТМТД, цирам, фербам) — для предпосевной обработки семян против комплекса возбудителей болезней; этилен-бис-ДТКК (цинеб, манеб, поликарбацин, амобам, набам) — для обработки плодовых, овощных, зерновых, бобовых, хмеля и многих других сельскохозяйственных культур. В настоящее время в Украине в качестве пестицидов применяются такие ДТК, как ТМТД, дитан М-45, пенкоцеб, полирам ДФ, роялфло, манкоцеб. Кроме того, в сельском хозяйстве используются смеси ДТК с другими химическими соединениями: витавакс-200 (смесь тирама и карбоксина), дитокс (смесь тирама и карбандезина), метаксил (смесь манкоцеба и металаксила), татту (смесь манкоцеба и пропамокарба), ридомил Голд МЦ68 WG (смесь манкоцеба и металаксила) и др.

Соединения на основе ДТКК используются и в качестве лекарственных средств. Так, представитель ДТК — тетраэтилтиурамдисульфид (ТЭТД) применяется для

лечения хронического алкоголизма. В медицинскую практику он вошел под наименованием тетурам (антабус, дисульфирам) [7]. ДТК способны реагировать с металлами и образовывать хелатные комплексы. Способность ДТК образовывать нерастворимые соли с большинством металлов используется для неорганического анализа при определении и разделении металлов в рудах, почвах, растениях и водах. В медицинской практике их применяют для обнаружения металлов в крови, моче, органах и тканях животных и человека [1].

ДТК могут оказывать токсическое действие на организм при поступлении через дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, кожу и слизистые оболочки. По токсичности для теплокровных животных ДТК относятся к различным классам опасности. Так, ТМТД, цирам, карбатион относятся к соединениям, обладающим средней токсичностью (II–III класс опасности), в то же время отдельные ДТК (манеб, поликарбацин, цинеб и др.) являются малотоксичными соединениями (IV класс опасности). Наблюдаются выраженные видовые различия чувствительности животных к ДТК. LD₅₀ ТМТД при введении в желудок для крыс равна 400 мг/кг, для кроликов — 210 мг/кг. Смертельная доза ТМТД для человека при поступлении в желудок — 50 мг/кг. LD₅₀ цинеба для крыс — 1850 мг/кг, для кроликов — 4500 мг/кг, LD₅₀ манеба для крыс — 3000–5200 мг/кг, для мышей — 2600–4000 мг/кг. Кумулятивные свойства в значительной степени выражены у ТМТД и цирама, другие ДТК слабо или умеренно кумулятивны [8].

При изучении характера распределения ТМТД в организме теплокровных выявлено, что после введения препарата в желудок последний всасывается в желудочно-кишечном тракте и через 2 ч обнаруживается в крови, паренхиматозных органах, железах внутренней секреции (надпочечники, щитовидная железа, яички, поджелудочная железа), в ткани головного мозга, мышцах, причем максимальные количества фунгицида выявляются в надпочечниках и щитовидной железе [9,10]. В тканях обнаруживаются также и продукты превращения ДТК: тетраметилтиомочевина (ТМТМ) или этилтиомочевина (ЭТМ), сероуглерод, метилтиоизоцианат и др., которые обладают значительно более высокой токсичностью по сравнению с исходными соединениями и играют существенную роль в механизме действия производных ДТКК [11]. С ЭТМ связано наличие у ДТК эмбрио- и гонадотропного, тератогенного, мутагенного и канцерогенного действия, что определяет реальную опасность этих соединений в условиях длительного контакта с ними [12 — 15]. Следует отметить, что эти эффекты проявляются при поступлении в организм ДТК в количествах, превышающих ПДК. Наиболее выражены эти свойства у манеба, цирама и ТМТД, в связи с чем использование этих пестицидов ограничено либо запрещено (манеб). Установлена прямопропорциональная зависимость между введенной дозой ДТК и количеством образовавшейся при этом ЭТМ [11,13].

В генезе интоксикаций, вызванных производными ДТКК, важное место принадлежит также и другому метаболиту ДТК — сероуглероду, который относится к сильным ферментным ядам. Известно, что даже малые количества сероуглерода оказывают токсическое действие на нервную и сердечно-сосудистую системы, гематологические показатели, гормональную активность, иммунобиологическую реактивность [16 — 19].

В механизме токсического действия производных ДТКК существенное значение имеет снижение окислительно-восстановительных процессов в организме вследствие угнетения активности антиоксидантных ферментов. ДТК тормозят активность металлосодержащих эн-

зимов — цитохромоксидазы, сукцинатдегидрогеназы, катализирующих процесс биологического окисления. В результате ингибирования активности этих ферментов нарушаются или полностью выключаются окислительно-восстановительные процессы в жизненно-важных органах, подавляется основная поставляющая энергию реакция — дыхание [1]. Отмечены прооксидантные эффекты производных ДТКК в связи со снижением активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, регулирующих процессы перекисного свободнорадикального окисления [20,21]. Согласно данным публикаций падение активности ферментов обусловлено связыванием ДТК тяжелых металлов, входящих в активные центры ферментов, что в конечном итоге приводит к интенсификации свободно-радикальных процессов в организме с накоплением продуктов свободно-радикального перекисного окисления липидов и повреждению мембран клеток.

Определенная роль в механизме токсического действия производных ДТКК отводится нарушениям обмена биогенных аминов. В эксперименте на животных ТМТД вызывает повышение уровня катехоламинов в моче и серотонина в крови, а также уменьшение экскреции с мочой одного из конечных продуктов его биотрансформации — 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИ-УК) вследствие ингибирующего действия препаратов этой группы на медьсодержащий фермент — моноаминоксидазу (МАО), участвующую в окислительном дезаминировании биогенных аминов [23,24]. Нарушение обмена катехоламинов — также результат непосредственного воздействия ТМТД на надпочечники [25], чему способствует избирательность накопления в них фунгицида [10]. Кроме того, в развитии интоксикаций ДТК большое значение имеет возникающий при их действии дефицит витамина В₆ [26,27], что, в свою очередь, снижает активность коферментов, участвующих в переаминировании и декарбоксилировании аминокислот. Инактивация витамина В₆ ТМТД приводит к нарушению обмена аминокислот, особенно триптофана, в процессе распада которого образу-

ется никотиновая кислота. Недостаток никотиновой кислоты в организме вызывает нарушения функции нервной системы. Ежедневное введение крысам ТМТД в течение 2–12 недель по 25 мг/кг вызывает снижение синтеза пиридоксина и никотиновой кислоты, развитие признаков их дефицита [7].

У рабочих, имеющих профессиональный контакт с ТМТД, выявлено повышение ксантуреновой кислоты в моче, которое обусловлено с дефицитом пиридоксина в организме [28]. В результате дефицита витамина В₆ нарушается также синтез глютаминовой кислоты, играющей большую роль в обменных процессах головного мозга.

Существенное значение в механизме токсического действия ДТК имеет нарушение функции щитовидной железы, так как препараты этой группы соединений обладают антигипотиреоидным и зобогенным эффектом [29 — 31]. В механизме антигипотиреоидного действия ДТК важную роль играет угнетение окислительно-восстановительных процессов в щитовидной железе. Как известно, образование гормональноактивных веществ (тироксина, трийодтиронина) в щитовидной железе включает стадию окисления неорганического йода до молекулярного йода. Только в таком виде последний вступает в реакцию окисления с тирозильными группировками белковой молекулы. Эти процессы происходят при непосредственном участии целого ряда окислительно-восстановительных ферментов — пероксидазы, цитохромоксидазы и другие оксидазы [32,33]. Характерным же свойством ДТК является их способность тормозить активность многих окислительно-восстановительных ферментов вследствие блокады ими ионов тяжелых металлов в энзимах. Особенно чувствительны к воздействию ДТК оксидазы, связывающие йод в органической молекуле [1,20]. Не исключена возможность, что ДТК могут проходить в щитовидной железе тем же метаболическим путем, что и йодиды, конкурируя с ними в качестве субстрата для окисления. Об этом говорит избирательность накопления ДТК и их метаболитов в щитовидной железе [34]. При хроническом поступлении в организм крыс ДТК (купрацина, марцина,

ТМТД) наблюдается высокое накопление пестицидов и, особенно ТМТД, в щитовидной железе и надпочечниках, при этом обнаруженные количества его в 15–53 раза превышают ежедневно вводимую дозу из расчета на грамм веса ткани [10]. Подобный механизм блокирующего эффекта активности щитовидной железы характерен для тиомочевин [35], а, как известно, одними из основных метаболитов ДТК являются ЭТМ и ТМТМ, которые во многом определяют токсичность ДТК [11]. Антигипотиреоидный эффект ДТК, по-видимому, обусловлен наличием у них группировки >N-C-(—S)—, содержащейся в молекуле известных ингибиторов щитовидной железы (тиомочевине, тиоурациле) [1]. Кроме того, следует отметить, что функцию щитовидной железы угнетают избыточные концентрации биогенных аминов: адреналина [36] и серотонина [37], повышение которых констатируется при воздействии ДТК [23,24,38]. Наблюдающееся увеличение щитовидной железы при воздействии ДТК возникает, видимо, как компенсаторная реакция на недостаток синтеза гормонов и, вероятно, связано с повышением тиреотропной функции гипофиза. Известно, что гиперсекреция тиреостимулирующего гормона приводит к диффузной или узловой гиперплазии щитовидной железы [32,39]. Кроме того, показано, что нарушение физиологического равновесия между тиреотропной функцией гипофиза и гормонообразующей способностью щитовидной железы может служить причиной развития опухолей в этом органе. В опытах на крысах [14] обнаружено канцерогенное действие ДТК — манкоцеба, которое выражалось в увеличении количества аденом и карцином щитовидной железы по сравнению с контрольной группой животных. Механизм антигипотиреоидного и онкогенного действия ДТК автор связывает с образованием в процессе их метаболизма ЭТМ, которая относится к канцерогенам группы 2В и принадлежит к классу соединений, ингибирующих окислительно-восстановительные процессы в щитовидной железе, нарушая при этом синтез тироксина.

В клинической картине острого отравления ДТК преобладают пора-

жения нервной системы [1,9]. У крыс, получавших 800–1000 мг/кг ТМТД, спустя 4 ч после его введения наблюдается беспокойство, через несколько часов возбуждение сменяется угнетением, животные становятся малоподвижными, вялыми, появляется одышка, атаксия, тремор, вздутие живота, мышечные подергивания. Нередко отмечаются парезы и параличи конечностей. Гибель животных наступает на 2–6 сутки при наличии судорог [1,9]. При поступлении ТМТД в организм животных ингаляционным путем, кроме резорбтивного действия, наблюдаются явления раздражения слизистых оболочек дыхательных путей и глаз [3,9,40]. Производные ДТКК (ТМТД) удлиняют и усугубляют снотворное действие барбитуратов, уретана, хлоралгидрата, повышают судорожный эффект коразола, что является подтверждением влияния ДТК на центральную нервную систему животных [1]. Автор считает, что в основе синергизма между наркотиками и ДТК лежит угнетение энзимов тканевого дыхания в центральной нервной системе животных. Патоморфологические исследования свидетельствуют, что при остром отравлении ДТК (ТМТД) у животных наблюдаются гемодинамические нарушения (венозное полнокровие, кровоизлияния, периваскулярный отек, явления стаза, тромбообразование), хроматолиз и вакуолизация клеток головного мозга; выраженные дистрофические изменения в печени, почках, сердце, надпочечниках; очаговый некроз слизистой оболочки желудка. При хроническом воздействии производных ДТКК обнаруживаются очаги гиалинизации и обызвествления в виде кальцинированных глыбок, демиелинизация нервных волокон в головном мозге и мозжечке, изменения дистрофического характера в клетках печени и почек, очаговый межучасточный миокардит, гиперплазия щитовидной железы [9,41,42]. В эксперименте на животных дитиокарбаматы (севин, ялан, ТМТД) в малых дозах и длительном воздействии вызывают выраженные морфологические и функциональные изменения в корковом веществе надпочечников (полнокровие, сосудистые и дистрофические изменения, нарушения активности ферментных систем, снижение глюкокор-

тикоидной функции). Эти сдвиги более выражены при интоксикации ТМТД [43]. Выявлено гепатотоксическое действие ДТК, проявляющееся в снижении активности АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы, холинэстеразы, снижении активности микросомального фермента клеток печени — бензфетамин-N-деметиلاзы, уменьшении содержания цитохрома Р-450 и глутатиона в печени крыс [14,44 — 46].

В эксперименте на крысах тиурам оказывает влияние на липидный обмен — в плазме крови снижается содержание свободных жирных кислот, а также повышается уровень триглицеридов, холестерина и фосфолипидов [47], что может обусловить активацию атерогенеза. Кроме того, ДТК могут нарушать репродуктивную функцию. В хроническом эксперименте на крысах циниб и манеб вызывают снижение оплодотворения в результате нарушения созревания сперматозоидов [30], ТМТД вызывает дегенеративные изменения в семенных канальцах, изменяет активность ферментов (угнетение активности кислой фосфатазы, сукцинатдегидрогеназы, повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы), а также вызывает снижение уровня белка в семенниках, повышение частоты аномальных сперматозоидов [48,49]. Анализ эмбрионального материала, полученного от крыс, подвергшихся воздействию пыли ТМТД в концентрациях 3,8 и 0,45 мг/м³ в течение 4,5 мес, показал увеличение общей эмбриональной смертности, снижение массы тела плодов и уменьшение количества плодов, приходящихся на 1 самку [50].

Наряду с влиянием на репродуктивную систему в механизме токсического действия ДТК существенное значение имеет их воздействие на гемопоез. В эксперименте на животных эти соединения вызывают выраженную анемию, угнетение эритро-, тромбоцито- и лейкоцитопоеза, аплазию костного мозга, атрофию лимфоидной ткани селезенки и лимфатических желез, снижение активности сукцинатдегидрогеназы в лейкоцитах [1,51,52]. Авторы считают, что в основе лейкопении токсического действия этих соединений лежит нарушение окислительно-

восстановительных процессов в лейкопоэтической ткани.

Большинство препаратов ДТКК способно оказывать сенсибилизирующее действие [53]. Описано развитие дерматита и экземы у рабочих сельского хозяйства и резиновой промышленности, контактирующих с тиурамом, а также поражение кожи у людей, носивших резиновые изделия (обувь, перчатки и др.) с сенсибилизацией к ТМТД [54].

Производные ДТКК усугубляют действие алкоголя на организм в связи со специфическим влиянием их на обмен этанола в организме. Алкоголь в организме подвергается окислительным превращениям через фазу ацетальдегида и уксусной кислоты (под влиянием альдегиддегидрогеназы ацетальдегид быстро окисляется). Соединения на основе ДТКК, в том числе тетурам и его аналоги, в организме превращаются в N, N-диэтилдитиокарбаминовую кислоту и другие метаболиты, блокирующие ионы металлов и сульфгидрильные группы ферментов, которые принимают участие в обезвреживании алкоголя, блокируют энзиматическую биотрансформацию алкоголя, что приводит к накоплению после его приема ацетальдегида в крови. Тетурам конкурирует с никотинамидадениндинуклеотидом за альдегиддегидрогеназу, вследствие чего концентрация ацетальдегида в крови повышается в 10 и более раз [55]. Накопление в организме ацетальдегида изменяет кислотно-щелочное равновесие, нарушает усвоение кислорода тканями, приводит к гипоксемии и развитию ацетальдегидного синдрома [56].

При применении тетурама для лечения хронического алкоголизма после приема алкоголя у больных наблюдается жар, чувство сжатия в груди, головная боль, головокружение, шум в ушах, тошнота, рвота, покраснение кожи, тахикардия, затруднение дыхания, чувство страха, озноб. Нередко тетурамо-алкогольные реакции могут протекать с осложнениями (стенокардия, гипертонический криз, коллапс, кома, эпилептиформные припадки, галлюцинаторный и параноидный синдромы, в отдельных случаях затяжная тетурамо-алкогольная реакция и др.) [57,58]. В основе лечения алкоголизма антабусом лежит выработка условно-рефлекторной реак-

ции отвращения к вкусу и запаху этанола.

У лиц, имеющих профессиональный контакт с ТМТД, при употреблении даже небольших количеств алкоголя наблюдается покраснение кожи и ощущение жара в лице и верхней половине туловища, чувство стеснения в груди, затруднение дыхания, шум в голове, головная боль, головокружение, учащенное сердцебиение, ознобоподобное дрожание, чувство страха, онемение конечностей, тошнота, рвота, общее недомогание. Реже наблюдается психомоторное возбуждение (повышенная двигательная и речевая активность), судороги, затемнение сознания [7,59].

Описаны случаи острых бытовых отравлений тетурамом. Спустя несколько часов после приема нескольких таблеток тетурама внутрь наблюдается головная боль, рвота, боли в животе, слюнотечение, покраснение кожи, потливость, атаксия, потеря сознания, явления спастического пареза нижних конечностей. Может развиваться психоз типа острого синдрома Корсакова после отравления тетурамом [7]. Описано острое отравление дисульфирамом (антабусом) ребенка 6 лет, который по ошибке родителей принимал в течение 4 дней дисульфирам по 1 таблетке 4 раза в день. Общая принятая доза дисульфирама составила 3250 мг. У ребенка на 4 день появились выраженная сонливость, снижение тонуса и ослабление сухожильных рефлексов, кетонурия [60]. У больного 42 лет, проводившего обработку плантации огурцов смесью манеба и цинеба, произошло острое отравление этими препаратами. После первого применения ДТК возникли острые расстройства поведения, а после второй обработки больной потерял сознание, у него развились судороги, правосторонний гемипарез [61].

Нами описан случай острого ингаляционного отравления ТМТД рабочего 37 лет, который был занят протравливанием семян кукурузы и подсолнуха вручную. При этом точного дозирования препарата не проводил, средствами индивидуальной защиты не пользовался. Отравление возникло на 18 день работы с пестицидом [62]. Основными клиническими симптомами были головная боль, головокружение, тошнота,

рвота, загрудинные боли, тахикардия, общая слабость, боли и парестезии в кистях, дрожание конечностей, боли в правом подреберье и эпигастральной области, явления раздражения верхних дыхательных путей и глаз. Объективно наблюдалась мелкоочаговая неврологическая симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов, нарушения чувствительности по полиневритическому типу, повышение активности трансаминаз, явления острого эрозивного гастродуоденита.

В процессе протравливания семян подсолнечника ТМТД происходит интенсивное загрязнение воздуха рабочей зоны пестицидом, при этом в ряде случаев регистрируется превышение ПДК более чем в 3 раза [63]. У лиц, занятых протравливанием семян, выявлено повышение показателей заболеваемости с временной утратой трудоспособности, которые составили 61,8 случаев и 689,5 дней нетрудоспособности на 100 работающих, тогда как по сельскому хозяйству эти показатели в среднем составляли 30,2 и 408,0 соответственно. Наиболее частыми причинами заболевания с временной утратой трудоспособности были болезни органов дыхания (63,8%). В структуре заболеваемости органов дыхания преобладали ОРЗ, грипп, острый бронхит и трахеит.

У рабочих, имеющих продолжительный контакт с дитиокарбаматными пестицидами в условиях их производства, повышена частота возникновения диффузного и узлового зоба по сравнению с контрольной группой — с 9,2% до 55,6% [31]. При этом частота обнаружения антител к микросомам щитовидной железы была повышена с 2,4% до 20,9%. Обнаружена корреляция между продолжительностью периода контакта и частотой нарушения функции щитовидной железы. Автор отмечает роль аутоиммунных механизмов в генезе зоба и частоте нарушений функции щитовидной железы при длительном воздействии ДТК.

Описан случай развития болезни Паркинсона у больного, который в течение 10 лет ежедневно принимал 250 мг дисульфирама для лечения алкоголизма [64]. По мнению автора, ДТК, образуя комплексы с металлами, проникают из крови в мозг, где связываются с липидами, могут поражать структу-

ры стрио-паллидарной системы и являются причиной развития паркинсонизма. О существовании связи между воздействием ДТК и возникновением болезни Паркинсона отмечают и другие авторы [65].

При анализе уровней смертности от злокачественных новообразований среди рабочих резиновой промышленности, где в качестве вулканизации резины применяется тиурам, установлено повышение уровня смертности, особенно от рака легких, гортани, пищевода, желудка, прямой кишки, предстательной железы, мочевого пузыря и лейкозов [66,67]. Обнаружено также повышение смертности у рабочих резиновой промышленности от сердечно-сосудистых заболеваний [67,68]. Исследование смертности среди рабочих с хроническим профессиональным отравлением сероуглеродом — основным метаболитом ДТК также выявило повышение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС), нарушений мозгового кровообращения, рака толстой кишки [17].

У рабочих, подвергавшихся воздействию ингредиентов резины (тиурама, каптакса, альтакса) выявлено угнетение различных звеньев иммунной системы: Т-клеточного иммунитета, в основном за счет Т-супрессоров, снижение показателей фагоцитоза, уровня иммуноглобулина М. Выявленная супрессия клеточного и гуморального иммунитета указывает на формирование у этих групп рабочих химически индуцированного иммунодефицита. Изменения показателей иммунного статуса сочетались с временной обструкцией дистальных бронхов после рабочей смены у 73% обследованных и стойкой обструкции — у 11% [2,69].

У рабочих резинотехнического производства установлена также активация процессов перекисного окисления липидов, угнетение показателей антиоксидантной системы, выявлены нарушения функционального состояния печени с развитием цитолитического, холестатического и мезенхимально-воспалительного синдромов [70].

Изучая состояние здоровья 475 рабочих, имеющих профессиональный контакт с ТМТД в условиях централизованного протравливания семян, нами выявлена плохая пере-

носимость пестицида в процессе работы у 82,3% обследованных: раздражение слизистой оболочки глаз, верхних дыхательных путей, головная боль, боль в области сердца, зудящие высыпания на открытых частях тела, реже — носовые кровотечения [71]. У 20% рабочих наблюдалась антабусоподобная реакция на употребление алкоголя, 3,5% работающих из-за несоблюдения правил индивидуальной защиты перенесли в прошлом острые отравления ТМТД [38,71]. Наши наблюдения показали, что в клинике интоксикаций ТМТД на первом месте изменения со стороны нервной системы [38,71,72]. Патология нервной системы в 64,4% случаев у работающих с ТМТД (по сравнению с 35,2% у лиц контрольной группы) проявлялась в виде вегетативно-сосудистых и астенических нарушений. Отмечены признаки дисфункции подкорково-стволовых структур более чем у половины больных с патологией вегетативного отдела нервной системы, при этом наблюдались неравномерность сухожильных и периостальных рефлексов, положительные рефлекс орального автоматизма, лабильность пульса и артериального давления с тенденцией к тахикардии и артериальной гипертензии [38,71]. При анализе электроэнцефалограмм более чем у половины обследованных выявлены признаки дисфункции срединных структур головного мозга. Отмечалось также снижение функциональной способности головного мозга при пробах с гипервентиляцией и световой стимуляцией. Одновременно было выявлено статистически достоверное повышение содержания адреналина и норадреналина в моче и серотонина в крови, уменьшение экскреции с мочой метаболита серотонина — 5-ОИУК. Нарушение обмена биогенных аминов, по-видимому, — результат непосредственного воздействия ТМТД на надпочечники со снижением активности медьсодержащего фермента — МАО, участвующего в окислительном дезаминировании биогенных аминов, а также следствие нарушения регуляторных гипоталамо-гипофизарных влияний [38,71,73]. Наряду с этим у длительно работающих с ТМТД нами выявлено повышение концентрации в крови и моче аминокислот — триптофана, тирозина, фенилала-

нина [73]. По-видимому, в результате того, что указанные аминокислоты являются исходными субстратами для образования биогенных аминов, блокада МАО приводит к накоплению не только адреналина, норадреналина и серотонина, но и триптофана, тирозина и фенилаланина, поскольку увеличение количества биогенных аминов тормозит превращение их предшественников. На нарушение аминокислотного обмена при воздействии ДТК указывают и другие исследователи [74]. У лиц, работающих с ТМТД, выявлено также снижение экскреции 17-ОКС и 17-КС, причем стимуляция коры надпочечников экзогенным АКГГ не вызывала существенного повышения их уровня [73]. Снижение глюкокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников в какой-то мере свидетельствует о несостоятельности адаптационных механизмов. Отсутствие заметной реакции коры надпочечников на введение АКГГ предполагает нарушение гормонообразования в надпочечниках из-за снижения его ферментных систем, что подтверждается уровнем окислительно-восстановительных ферментов. Так, у обследованных было выявлено статистически достоверное снижение активности металлосодержащих ферментов в лейкоцитах периферической крови — цитохрома С, цитохромоксидазы и пероксидазы, что, видимо, связано с блокадой ионов тяжелых металлов и нарушением активности важнейших ферментных систем в клетке [73]. Можно предположить, что аналогичному действию подвержены и другие энзимы этой группы. В 7,4% случаев вегетативно-сосудистые нарушения у рабочих сочетались с признаками вегетативно-сенсорной полиневропатии. Значительно реже отмечалась токсическая энцефалопатия (2,7%). Как правило, среди этой группы обследованных преобладали лица, перенесшие острые отравления ТМТД, а также имеющие длительный (свыше 10 лет) и наиболее интенсивный контакт с ним. В 14,3% обследованных лиц наблюдалось увеличение щитовидной железы I-III степени (по сравнению с 1,6% у лиц контрольной группы). Увеличение щитовидной железы у лиц, работающих с ТМТД, встречалось и тогда, когда другая симпто-

матика отсутствовала или была выражена незначительно, в связи с чем нельзя исключить, что изменения со стороны щитовидной железы являются ранним симптомом интоксикации ТМТД. Функциональная активность щитовидной железы у 54% обследованных оказалась пониженной, у 16% — на нижней границе нормы, у 8% обследованных выявлены признаки повышения функции [75,76]. Можно предположить, что характер функциональных нарушений щитовидной железы зависит от дозы препарата и длительности воздействия. Клинически у этих лиц наблюдались вегетативно-сосудистые нарушения, у 2 больных диагностирован тиреотоксикоз, у 1 больной развилась картина выраженной гипопункции щитовидной железы — микседема [76,77]. У 1 больной выявлено злокачественное поражение щитовидной железы — у лаборантки, которая длительное время (16 лет) работала с протравленными ТМТД семенами сахарной свеклы, что подтверждает экспериментальные данные о развитии опухолей щитовидной железы при воздействии ТМТД. В 32,8% случаев наблюдалась патология гепатобилиарной системы: дискинетические и воспалительные изменения желчного пузыря и желчевыводящих путей, реже — хронические гепатиты. Более чем у половины обследованных было снижено на 50-70% по сравнению с контролем содержание в крови меди, основным депо которой является печень [73]. Медь относится к микроэлементам, недостаток которых ведет к нарушению окислительно-восстановительных процессов в организме. Одновременно у больных отмечено снижение на 37-50% по сравнению с контролем и активности медьсодержащего антиоксидантного фермента — церулоплазмينا. Эти нарушения преобладали у лиц с гепатитами. Так, у больного 35 лет, имевшего длительный (12 лет) профессиональный контакт с ТМТД, был диагностирован хронический токсический гепатит с переходом в цирроз печени, гепатолиенальный синдром, вторичная гипохромная анемия и астено-вегетативный синдром. При этом у больного почти в 3 раза было снижено содержание меди и в 2 раза уменьшался уровень церулоплазмينا в крови. Гематологические пока-

затели у длительно работающих с ТМТД характеризовались умеренно выраженной гипохромной анемией, тенденцией к лейкопении с нейтропенией, относительным лимфоцитозом и моноцитозом [77].

При экспертной оценке степени тяжести отравлений препаратами ДТК определяется степень выраженности основных синдромов интоксикации: астено-вегетативного или астено-невротического, токсической энцефалопатии, полиневропатии, гепатопатии, гипохромной анемии, а также синдромов эндокринной системы.

Анализ результатов динамического наблюдения за работающими в контакте с ТМТД позволил обосновать рациональный комплекс лечебно-профилактических мероприятий. Больным с интоксикацией ДТК рекомендовано комплексное лечение с включением антиоксидантов, цито- и мембранопротекторов: витаминов В₁; В₆; РР; С; Е; глутаминовой кислоты, ноотропов, применение которых следует рассматривать как средства патогенетической терапии. В комплекс лечебных мероприятий вводятся препараты, улучшающие кровоснабжение, микроциркуляцию и обменные процессы в головном мозге (церебролизин, пиридитол, ноотропил, трентал, кавинтон, сермион, актовегин, оксигал, фенибут). Для снижения эмоциональной и вегетативной неустойчивости — седативные, транквилизаторы, при вегето-сосудистых пароксизмах — β-адреноблокаторы. При гепатопатиях — липотропные средства (витогепат, липоевая кислота), мембраностабилизирующие и желчегонные средства (эссенциале, легалон, гепабене, силимарин, силибинин, карсил). Учитывая, что ДТК вызывают нарушения обмена биогенных аминов, с осторожностью нужно подходить при назначении лекарственных веществ, вмешивающихся в обмен моноаминов (ингибиторы МАО, резерпин и др.)

В ряде работ показано, что формирование эндотоксикоза в ранней фазе тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами в большей степени обусловлено нарушениями транспорта кислорода с гипоксией тканей, угнетением систем антирадикальной и антиоксидантной защиты, увеличением уровня

молекул средней массы, начальной активацией с последующим истощением антипротеолитического потенциала, что обуславливает необходимость включения антиоксидантов, мембрано- и цитопротекторов в комплексное лечение токсических энцефалопатий [78]. При острых пероральных отравлениях нейротропными ядами тяжелой степени у больных развивается декомпенсированный ацидоз, оказывающий существенное влияние на клиническое течение и исход интоксикаций. Показано, что гидрокарбонат натрия у пациентов с острыми тяжелыми пероральными отравлениями снижает тяжесть течения интоксикации и может служить одним из основных методов патогенетической терапии [79]. При лечении отравлений препаратами нейротоксического действия успешно применяется мексидол [80], обладающий широким спектром фармакологической активности (церебропротективный, антигипоксический, транквилизирующий, антистрессорный, вегетотропный, противосудорожный). При экзогенных химических отравлениях рекомендуется применение растительного энтеросорбента фитосорба как детоксиканта. Особенно эффективно совместное применение антигистаминных препаратов с фитосорбом с целью улучшения состояния микроциркуляции и снижения тяжести интоксикации. Целесообразно применение фитосорба, димедрола и антиоксидантного препарата мексидола как средств, повышающих эффективность лечения при отравлении [81,82].

Таким образом, результаты экспериментальных и клинических исследований позволяют прийти к выводу о том, что ДТК обладают политропным характером действия на организм. Они могут оказывать раздражающее, аллергенное и общетоксическое действие с преимущественным поражением нервной, эндокринной, гепатобилиарной и системы крови. В патогенезе токсического действия ДТК важную роль играют их хелатообразующие свойства, вследствие чего снижается активность металлсодержащих ферментов, возникает тканевая гипоксия, к которой наиболее чувствительны нервная, эндокринная (особенно надпочечники, щитовидная железа и половые железы) системы,

кровенворная ткань. Угнетение окислительно-восстановительных ферментов при воздействии ДТК вызывает в организме нарушение обмена биогенных аминов, снижение глюкокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников, снижение гормональной активности щитовидной железы, которые приводят к сложному комплексу нейроэндокринных расстройств.

Существенную роль в патогенезе интоксикаций ДТК имеют особенности их метаболизма в организме — образование сероуглерода, ЭТМ или ТМТМ, с которыми связано наличие у них гонадотропного, тератогенного, мутагенного и канцерогенного действия, что определяет опасность этих соединений в условиях длительного контакта с ними.

Первая помощь при остром отравлении препаратами ДТКК должна быть оказана с соблюдением общепринятых правил: удалить из зоны, содержащей пестициды, снять с пострадавшего загрязненную спецодежду, промыть кожу и глаза проточной водой или 2% раствором пищевой соды, промыть желудок 2-3 литрами воды с добавлением 2-3 ложек активированного угля или углеродного сорбента — карболонга, СКН и др., затем дать солевое слабительное (изотонический раствор сульфата натрия). Не рекомендуется применение сульфата магния, назначение которого может усугубить дисциркуляторные гемодинамические нарушения. Противопоказаны касторовое масло, молоко из-за высокой липофильности соединений ДТКК. Запрещается алкоголь (даже в составе медикаментозных и косметических форм) в течение 2-3 недель. Далее проводится симптоматическое лечение и госпитализация больного. Пациентам с признаками нейротоксичности рекомендуются внутривенные инфузии пиридоксина, пирacetama. Судороги, припадки купируются диазепамом или фенитоином. Необходим электрокардиографический мониторинг для выявления ишемии миокарда и аритмий, как предсердных так и желудочковых, а также контроль кислотно-щелочного равновесия. Гипокалиемию устраняют пероральным или внутривенным введением калия.

Специфических антидотов для лечения отравлений соединениями

ДТКК не существует. В свое время в качестве антидотов при тяжелых интоксикациях предлагались хлорид двухвалентного железа и аскорбиновая кислота, но их эффективность не подтверждена [55]. В настоящее время сообщается о высокой эффективности в эксперименте на

животных 4-метилпиразола [55], но препарат не прошел достаточных испытаний, чтобы судить о его клинической безопасности и пользе.

Профилактика отравлений ДТК должна базироваться на соблюдении мер личной и коллективной безопасности. Во время предваритель-

ных и периодических медицинских осмотров работающих в контакте с ДТК необходимо обращать особое внимание на состояние нервной и гепатобилиарной систем, картины крови, эндокринных органов (с обязательным ультразвуковым исследованием щитовидной железы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кораблев М.В. Производные дитиокарбаминной кислоты. / М.В. Кораблев — Минск : Беларусь, 1971. — 152 с.
2. Бабкина В.И. Особенности иммунного статуса рабочих химического производства и методы иммунокоррекции. / В.И. Бабкина, С.М. Юдина, Е.А. Аргунова, В.Н. Сесюнин : тез. докл. 5-ого Рос. нац. конгр. ["Человек и лекарство"], (Москва, 21-25 апр. 1998 г.) — М. : 1998. — С. 431.
3. Мельников Н.Н. Пестициды и регуляторы роста растений / Н.Н. Мельников, К.В. Новожилов, С.Р. Белан. — М. : Химия, 1995. — 575 с.
4. Захарченко В.А. Пестициды в современном мире / В.А. Захарченко, Н.Н. Мельников // Агрохимия. — 1996. — №1. — С. 100 — 108.
5. Мельников Н.Н. Сравнительная экотоксикологическая опасность некоторых инсектицидов — производных фосфорных кислот, карбаминной кислоты и синтетических пиретроидов / Н.Н. Мельников, С.Р. Белан // Агрохимия. — 1997. — №1. — С. 70 — 71.
6. Бардов В.Г. Токсикологическая характеристика и гигиеническое нормирование металаксила-м в продуктах питания и объектах окружающей среды / В.Г. Бардов, С.Т. Омельчук, Л.К. Седокур [и др.] // Современные проблемы токсикологии. — 2000. — №3. — С. 25 — 30.
7. Филов В.А. Производные карбаминной кислоты. / В.А. Филов, А.П. Румянцева // Вредные вещества в окружающей среде — Санкт-Петербург : 2004. — часть III. — С. 241 — 289.
8. Справочник по пестицидам (гигиена применения и токсикология) / под редакцией академика АМН СССР Л.И. Медведя. — Киев. : Урожай, 1974. — С. 205 — 236.
9. Антонович Е.А. Токсикология ТМТД и вопросы гигиены применения его в сельском хозяйстве / Е.А. Антонович, М.Ш. Векштейн // Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — Киев.: — 1970. — вып. 6. — С. 221 — 233.
10. Антонович Е.А. О распределении, накоплении, метаболизме и выведении дитиокарбаматов из организма / Е.А. Антонович // Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — М.: Медицина, 1973. — С. 97 — 105.
11. Курляндский Б.А. О зависимости токсичности дитиокарбаматов от количества образующегося метаболита / Б.А. Курляндский, Л.А. Томила, И.В. Первухина // Токсикологический вестник. — 1996. — №3. — С. 28 — 31.
12. Korhonen Aila. Toxicity and teratogenicity of thiurams and dithiocarbamates in chick embryo thst / Aila Korhonen // Докл. 2-го фин.-эстон. симпози. по ранним воздействиям токсич. веществ, Хельсинки, 1981. — С. 64 — 71.
13. Курляндский Б.А. Диметилдитиокарбамат натрия / Б.А. Курляндский, К.К. Сидоров, Л.А. Томила, И.В. Первухина // Токсикологический вестник. — 2000. — №3. — С. 35 — 36.
14. Бардов В.Г. Сравнительная токсиколого-гигиеническая характеристика фунгицида на основе этилен-бисдитиокарбаматов и оценка опасности их применения для людей и окружающей среды / В.Г. Бардов, М.М. Коршун, С.Т. Омельчук [и др.] // Современные вопросы токсикологии. — 2003. — №1. — С. 41 — 50.
15. Dong Wu. Xinan minzu xueyuan xuebao. Ziran kexue ban / Wu Dong, Yuan Gao, Jing-feng Yang (et al) // J Southwest Univ. Nat. Natur. Sci. Ed. — 2005. — 31, №3. — Р. 382 — 385.
16. Измеров Н.Ф. Профессиональные заболевания / Н.Ф. Измеров — М.: Медицина, 1996. — 336 с. — (Руководство для врачей; том. 1).
17. Replonska Beata. A mortality study of workers with reported chronic occupational carbon disulfide poisoning / Beata Replonska, Neonila Szeszenia-Dabrowska, Wojciech Sobola, Urzula Wilczynska // Int. J. Occup. Med. and Environ. Health. — 1996. — 9, №4. — Р. 291 — 299.
18. Кундиев Ю.И. Профессиональные вредности и артериальная гипертензия / Ю.И. Кундиев, Е.П. Краснюк // Гигиена труда. — 31. — 2000. — С. 10 — 18.
19. Chen Guo-Yanjiu. Weisheng yanji / Guo-Yanjiu Chen, Jing Deng, Hao Tan, Feng-Xian Hu // I. Hyg. Res. — 2006. — 35, №1. — Р. 36 — 38.
20. Матюшин А.И. Действие диэтилдитиокарбамата на активность супероксиддисмутазы в сердце крыс / А.И. Матюшин, А.М. Герасимов, Н.П. Горяшина // Фармакология и токсикология. — 1983. — №4. — С. 46 — 49.
21. Островская Г.Ю. Активность системы антиоксидантной защиты в условиях хронического поступления диэтилдитиокарбамата при разных условиях антиоксидантной обеспеченности организма / Г.Ю. Островская, В.А. Бобирев // Современные проблемы токсикологии. — 1999. — №1. — С. 50 — 52.
22. Герасимов А.М. Влияние диэтилдитиокарбамата на активность ферментов антиокислительной системы клетки / А.М. Герасимов, А.Х. Коган, Б.К. Кыдыралиева [и др.] // Фармакология и токсикология. — 1981. — №5. — С. 618 — 622.
23. Иваницкий В.А. Симпато-адреналовая система как показатель адаптационных процессов в организме при воздействии цинбеа // В.А. Иваницкий // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — Москва, 1981. — №12. — С. 150 — 151.
24. Ширина В.Ф. Влияние различных доз цинбеа на содержание серотонина и экскрецию 5- оксиндолуксусной кислоты у крыс / В.Ф. Ширина // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — Москва, 1981. — №12. — С. 154 — 155.
25. Раппопорт М.Б. Морфологические изменения в регулирующих системах организма при воздействии некоторых карбаматных пестицидов / М.Б. Раппопорт // Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — Киев, 1969. — С. 243 — 252.
26. Абрамова Ж.И. К патогенезу интоксикаций сероуглеродом и веществ, в биологической судьбе которых имеет значение образование сероуглерода / Ж.И. Абрамова, З.Х. Черный // Подходы к специфической диагностике и терапии. Вопросы диагностики, специфической профилактики и терапии профессиональных заболеваний. — Л., 1970. — С. 5 — 17.

27. Абрамова Ж.И. К разработке патогенетических методов диагностики производственных интоксикаций тетраметилтиурамдисульфидом / Ж.И. Абрамова, С.М. Фридман // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1973. — №3. — С. 45 — 48.
28. Седокур Л.К. Ксантуреновая ацидурия как специфический тест при интоксикации дитиокарбаматами / Л.К. Седокур, В.Д. Лукьянчук // Гигиена труда и профессиональные заболевания. — 1976. — №2. — С. 55 — 56.
29. Хорошилова Н.В. Сравнительная оценка функционального состояния щитовидной железы и надпочечников при воздействии ТМТД и этилфентилтиурама / Н.В. Хорошилова, А.В. Тутнова, Н.С. Гродецкая, В.Н. Жиленко // Эндокринная система организма и токсические факторы внешней среды : I всесоюзная конференция, 17-19 мая 1979 г. : тезисы докл. — Ленинград, 1979. — С. 232 — 233.
30. Калаянова-Симеонова Ф. Связь между дозой и некоторыми специфическими эффектами дитиокарбаматов / Ф. Калаянова-Симеонова, Л. Иванова-Чемишанска // Ж. гигиены, эпидемиологии, микробиологии и иммунологии. — 1989. — 33, №1. — С. 11 — 18.
31. Хубавешки С. Долгосрочное влияние дитиокарбаматных пестицидов на щитовидную железу / С. Хубавешки, Б. Лозанов, И. Атанасова [и др.] // Эндокринология. — 1996. — 1, №4. — С. 34-39.
32. Потемкин В.В. Эндокринология / В.В. Потемкин — М. : Медицина, 1986. — С. 430.
33. Балаболкин М.И. Эндокринология / М.И. Балаболкин — М. : Медицина, 1989. — С. 416.
34. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Ю.С. Каган — К. : Здоров'я. — 1981. — 173 с.
35. Талакин Ю.Н. Экспериментальное изучение влияния тиомочевины на щитовидную железу и гонады лабораторных животных / Ю.Н. Талакин, Л.В. Черных, М.З. Нижарадзе [и др.] // Эндокринная система организма и вредные факторы внешней среды : II всесоюзная конференция, 21-23 сентября 1983 г. : тезисы докл., — Ленинград, 1983. — С. 192.
36. Амирагова М.Г. Роль адреналина в передаче рефлекторных влияний на щитовидную железу / М.Г. Амирагова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1960. — №1. — С. 21 — 25.
37. Стоилов Л.Д. К вопросу об ингибирующем действии серотонина на функциональную активность щитовидной железы / Л.Д. Стоилов // Проблемы эндокринологии. — 1970. — т. XVI, №2. — С. 35 — 39.
38. Юрченко И.В. Некоторые вопросы клиники и патогенеза хронической нейроинтоксикации тетраметилтиурамдисульфидом (ТМТД) / И.В. Юрченко // II з'їзд токсикологів України, 12-14 жовтня 2004 р. : тези доповідей, — Київ, 2004. — С. 172 — 173.
39. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы / Е.А. Валдина — [2-е изд.] — Санкт-Петербург, 2001. — С. 397.
40. Лудевич Р. Тиурамы / Р. Лудевич, К. Лос // Острые отравления. — Москва. : Медицина, 1983. — 380 с.
41. Светлый С.С. Изучение токсичности и некоторых вопросов токсикодинамики комбинированного фунгицида тигама / С.С. Светлый // Новейшие вопросы гигиены применения пестицидов : V всесоюзная конференция : тезисы докл., — Киев, 1975. — С. 143.
42. Бадаева Л.Н. Структурно-метаболические и функциональные показатели постнатальной токсичности тетраметилтиурамдисульфида в эксперименте / Л.Н. Бадаева, Н.В. Кокшарева, Л.М. Овсянникова [и др.] // Гигиена и санитария. — 1986. — №6. — С. 23 — 26.
43. Макотченко В.Н. Эндокринная система при профессиональных заболеваниях / В.Н. Макотченко, И.С. Сонкин, З.И. Цюхно. — К. : Здоров'я, 1985. — 160 с.
44. Dalvi R.R. Thiram-induce toxic liver injury in male Sprague-Dawley rats / R.R. Dalvi, T.J. Robbins, M.K. Williams [et al.] // J. Environ. Sci. and Health — 1984. — 19, №8 — 9. — P. 703 — 712.
45. Табагари С.И. Действие контаминатов пищевых продуктов на структурно-функциональное состояние систем лизосом / С.И. Табагари // Экспер. и клин. мед. — 1999. — №2. — С. 108 — 109.
46. Bertini S. Genotoxic and monooxygen system effects of the fungicide maneb // S. Bertini, Giorgi M. Delcarratorc, G. Bronzetti, C. Dellacroc // Arch. Toxicol. — 2000. — 74, №7. — P. 415 — 420.
47. Boguszewski Bogdan. Wplyw tiuramu na poziom lipidow w tkankach szczura // Bogdan Boguszewski, Bozenne Sadurska, Teresa Szymczyk // Bromatol i chem. Toksykol. — 1984. — 17, №1. — P. 69 — 73.
48. Mishra V.K. Testicular toxicity in rat to repeated oral administration tetramethylthiuram disulfide (Thiram) / V.K. Mishra, N. Srivastava, R.B. Raizada // Indian J. Exp. Biol. — 1998. — 36, №4. — P. 390.
49. Pandey Ratna. Pesticides and sterility / Ratna. Pandey // Everyman's Sci. — 2003. — 38, №2. — P. 84 — 86.
50. Давыдова Т.П., Пивенштейн В.Д. Репродуктивная функция животных, подвергшихся хроническому воздействию тиурама / Т.П. Давыдова, В.Д. Пивенштейн // Конференция молодых ученых Свердловского НИИ охраны материнства и младенчества : тезисы докл. — Свердловск, — 1972. — С. 80 — 81.
51. Knappek R., Kobes S., Kita K., Kita I. Untersuchung der chronischen Toxizitat von Thiram an Ratten / R. Knappek, S. Kobes, K. Kita, I. Kita // Z. gesamte Hyg. Und Grenzgeb. — 1989. — 35, №6. — P. 358 — 360.
52. Shulyak V.G. Depression of haemopoiesis by the polycarbacin acute intoxication: тез. [EUROTOX 2002, Budapest, 15-18 Sept., 2002] // Toxicol. Lett. — 2002. — 135, прил. 1. — P. 158.
53. Попов И. Латентная аллергия к пестицидам при появлении на профессиональные контактные дерматиты сред оранжерейных работников / И. Попов, Б. Дырленски, С. Младенова // Дерматол. и венерол. — 1984. — 23, №2. — С. 21 — 24.
54. De Jong Wim H. Determination of the sensitising activity of the rubber contact sensitizers TMTD, ZDMC, MBT and DEA in a modified local lymph node assay and the effect of sodium dodecyl sulfate pretreatment on local lymph node responses / Wim H. De Jong, Marlies Tentij, Sander W. Spiekstra [et al.] // Toxicology. — 2002. — 176, №1 — 2. — P. 123 — 134.
55. Метью Дж. Эллиенхорн. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека / Метью Дж. Эллиенхорн [пер. с англ.] — М. : Медицина, 2003. — 1035 с.
56. Ременник А.Г., Непомящих Л.М., Ременник В.И. Прогрессирующая токсемия ацетальдегидом при реактивной форме алкогольного абстинентного синдрома / А.Г. Ременник, Л.М. Непомящих, В.И. Ременник // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — № 6. — С. 704 — 706.
57. Погосов А.В. Об осложнениях тетурамотерапии у больных алкоголизмом / А.В. Погосов // Здравоохранение Таджикистана. — 1982. — № 3. — С. 25 — 30.
58. Регеда М.С. Невідкладна медична допомога при гострих отруєннях / М.С. Регеда, М.М. Ванівський, І.Г. Гайдучок [та ін.]. — 2002. — 119 с. (довідник).
59. Юрченко И.В. К вопросу об антобусоподобном действии тетраметилтиурамдисульфида (ТМТД) : материалы научно-практической конференции ["Токсикология отруєнь і профпатологія хімічної етіології. Медичні аспекти надзвичайних ситуацій"], (Київ, 5-6 травня 2003 р.) / И.В. Юрченко — Київ, 2003. — С. 237 — 238.
60. Benitz William E. Disulfiram intoxication in a child. William E. Benitz, David S. Tatro // J. Pediat. — 1984. — 105, №3. — P. 487 — 489.
61. Israeli Raphael. Acute intoxication due to exposure to maneb and zineb. A case with behavioral and central nervous

- system changes / Raphael Israeli, Mario Sculsky, Pascal Tiberin // Scand. J. Work, Environ. and Health. — 1983. — 9, №1. — P. 47 — 51.
62. Юрченко Е.М., Юрченко И.В. Случай острого отравления тетраметилтиурамдисульфидом / Е.М. Юрченко, И.В. Юрченко // Актуальні проблеми токсикології; Безпека життєдіяльності людини : VI міжнародна науково-практична конференція : тези доповідей — 2005. — С. 124 — 125.
 63. Терещенко В.Г. Гигиеническая оценка условий труда при децентрализованном протравливании семян подсолнечника / В.Г. Терещенко // Сб. Гигиена труда. — 2002. — С. 217 — 229.
 64. Hoogenraad T.U. Dithiocarbamates and Parkinson's disease / T.U. Hoogenraad // Lancet. — 1988. — № 8588. — 767 p.
 65. Brown Terry P. Pesticides and Parkinson's disease — is there a link? / Terry P. Brown, Paul C. Rumsby, Alexander C. Capleton [et al.] // Environ. Health Perspect. — 2006. — 114. — № 2. — P. 156 — 164.
 66. Weiland Stephan K. Cancer mortality among workers in the German rubber industry: 1981-1991 / Stephan K. Weiland, Kenneth A. Mundt, Ulrich Keil [et al.] // Occup. and Environ. Med. — 1996. — 53, № 5. — С. 289 — 298.
 67. Соленова Н.Г., Смулевич В.Б. Общая и онкологическая смертность работников производства резины / Н.Г. Соленова, В.Б. Смулевич // Гигиена труда и проф. заболеваний. — 1991. — № 11. — С. 6 — 9.
 68. Костоковская А.В. Смертность работающих в шинной промышленности / А.В. Костоковская, Н.В. Лебедева, С.В. Сливко-Кольчик // Гигиена труда и проф. заболеваний. — 1991. — № 11. — С. 3 — 6.
 69. Kossmann Stefan. Przewlekłe nieswoiste choroby układu oddechowego u pracowników zakładów opon samochodowych / Stefan Kossmann, Władysław Pierzchała, Jolanta Hefczyk [et al.] // Pneumonol. Pol. — 1984. — 52, № 11 — 12. — P. 573 — 579.
 70. Жумабекова Б.К. Биохимические показатели в оценке функционального состояния печени у рабочих резинотехнического производства / Б.К. Жумабекова, А.М. Байманова, А.М. Рахметова // Медицина труда и промышленная экология. — 2005. — № 2. — С. 24-28.
 71. Юрченко И.В. Нервно-соматические нарушения при длительном воздействии тетраметилтиурамдисульфида / И.В. Юрченко, Р.Л. Казакевич, Л.М. Сасинович // Врачебное дело. — 1976. — № 4. — С. 135 — 138.
 72. Юрченко И.В. К клинике, патогенезу и лечению гипоталамических форм хронической интоксикации ТМТД / И.В. Юрченко, Е.М. Юрченко // Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини : VIII міжнародна науково-практична конференція, 4 — 9 червня 2007 р. : тези доповіді. — Київ, 2007. — С. 26 — 27.
 73. Каскевич Л.М. Некоторые нейрогуморальные сдвиги при воздействии ТМТД на организм человека / Каскевич Л.М., Соболева Л.П., Юрченко И.В. [и др.] // Сб. Гигиена применения, токсикология пестицидов и клиника отравлений. — М., 1976 — С. 132 — 135.
 74. Rutkowska Anna. Zatrucie tiuramem a homeostaza aminokwasow / Anna Rutkowska, Teresa Laskowska-Klita, Teresa Szymczyk // Bromatol. i chem. toksykol. — 1981. — 14, № 3 — 4. — P. 297 — 300.
 75. Юрченко И.В. Функциональное состояние щитовидной железы у лиц, работающих с ТМТД / И.В. Юрченко // Гигиена применения пестицидов и клиника отравлений. — М., 1981. — С. — 180.
 76. Юрченко И.В. О влиянии ТМТД на щитовидную железу / И.В. Юрченко // Актуальні проблеми токсикології; Безпека життєдіяльності людини : VI Міжнародна науково-практична конференція, 1-3 жовтня 2005 р. : тези доповідей — Київ, 2005. — С. 101.
 77. Yurchenko I.V. Features of clinic and pathogenesis of TMTD chronic intoxication / I.V. Yurchenko, E.M. Yurchenko // Current and Future challenges in Environmental Health, Toxicology, and Food Safety in Eastern and Central Europe : VII International scientific conference, May 2 — 5, 2006, Kyiv, Ukraine, 2006. — P. 70 — 71.
 78. Ливанов Г.А. Медико-биологические проблемы противолучевой и противохимической защиты / Г.А. Ливанов, Б.В. Батоцыренов, Т.М. Новикова [и др.] // Сборник материалов Российской научной конференции, Санкт-Петербург, 20 — 21 мая, 2004 г. — СПб, 2004. — С. 109 — 110.
 79. Сарана А.М. Интенсивная терапия нарушений кислотно-основного состояния при острых отравлениях карбофосом, этиленгликолем, дихлорэтаном : докл. [Российская научно-практическая конференция с международным участием "Современные проблемы военной и экстремальной терапии", посвященная 50-летию кафедры военно-полевой терапии, Санкт-Петербург, 29-30 ноября, 2005 г.] / А.М. Сарана // Вестник Рос. воен.-мед. акад. — 2005. — № 1. — С. 197 — 202.
 80. Лужников Е.А. Применение препарата "Мексидол" в комплексном лечении больных с острыми экзогенными отравлениями / Е.А. Лужников, К.К. Ильяшенко, Т.П. Пинчук, Т.В. Ермохина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2006. — прил. № 1. — С. 190 — 198.
 81. Жичкина Л.В. Физиологическое обоснование методов детоксикации : автореферат дис. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук / Л.В. Жичкина — Санкт-Петербург : С.-Петербург. гос. ун-т, 2006. — 18 с.
 82. Кирьянов В.В. Экспериментальное обоснование методологических подходов к оценке эффективности фармакологической коррекции нарушения дееспособности после острых отравлений блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов : автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук / В.В. Кирьянов — М. : Гос. ин-т усовершенств. врачей М-ва обороны Рос. Федерации, 2005. — 26 с.

І.В. Юрченко, Г.М. Балан, О.М. Юрченко

ДО КЛІНІКИ, ПАТОГЕНЕЗУ І ЛІКУВАННЯ ІНТОКСИКАЦІЙ ПОХІДНИМИ ДИТІОКАРБАМІНОВОЇ КИСЛОТИ

В огляді наведено сучасні дані про механізм формування гострих і хронічних інтоксикацій дитіокарбаматази (ДТК). Звернено увагу на політропний характер дії ДТК на організм. Вони можуть викликати подразнюючу, алергенну і загальнотоксичну дію з переважним ураженням нервової, ендокринної, гепатобіліарної і системи крові. В патогенезі токсичної дії ДТК важливе значення має пригнічення окислювально-відновних процесів, внаслідок зниження активності ряду металоферментів (що пов'язано з хелатуючими властивостями даних сполук). Обґрунтовано раціональні схеми лікування і профілактики інтоксикацій ДТК.

I. V. Yurchenko, G.M. Balan, O.M. Yurchenko

TO CLINIC, PATHOGENESIS AND TREATMENT OF INTOXICATIONS BY DITHYOCARBAMATE ACID DERIVATES

Modern information about the mechanism of forming of acute and chronic intoxications by dithiocarbamates (DTC) is given in the review. The Attention is paid to polytropic character of DTC action on the organism. They can cause an irritating, allergenic and generally toxic action with main disorders in nervous, endocrine, hepatobiliary and blood systems. Oxidation depression and restoration processes as result of decline in activity of several metal enzymes plays important role in pathogenesis of toxic action of DTC (it is related to chelating properties of these substances). The rational schemes of treatment and prophylaxis of DTC intoxications are grounded.