

А.Н. Петров, К.О. Войцехович, А.С. Мелехова,  
Д.С. Лисицкий, А.В. Бельская,  
М.В. Михайлова, О.Н. Гайкова

## Проблемы диагностики нейротоксических нарушений — последствий отравлений веществами судорожного действия

Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург

**Резюме.** Приводится анализ отечественных и зарубежных литературных данных, посвящённых оценке нейротоксических поражений после отравлений, вызванных судорожными ядами. Отмечено, что в настоящее время накапливается всё больше наблюдений, свидетельствующих о том, что проявления токсической энцефалопатии, в том числе судорожные состояния, являются результатом развивающегося дисбаланса между основными тормозными и возбуждающими медиаторными системами головного мозга. При этом избыточная и длительная стимуляция глутаматных рецепторов (эксайтотоксичность) приводит к нейродегенеративным повреждениям, представляющим основу формирования последствий отравления судорожными ядами. Приводятся клинические наблюдения об осложнениях и последствиях острых отравлений, сопровождающихся судорогами. Интоксикации конвульсантами с генерализованным судорожным синдромом, как правило, соответствуют отравлениям тяжёлой или крайне тяжёлой степени, приводящим к длительным и выраженным психоневрологическим нарушениям. Показано, что моделирование на экспериментальных животных токсического действия конкретных судорожных агентов позволяет оценить выраженность и продолжительность наблюдаемых нарушений и сопоставить их с соответствующими контрольными показателями, а также осуществить нейроморфологический анализ структур головного мозга, играющих ключевую роль в развитии судорог. Обобщение клинических и экспериментальных данных позволило установить, что особое внимание при определении направлений клинической диагностики последствий отравлений конвульсантами следует уделить оценке состояния психического и неврологического статуса, когнитивных и нейровегетативных функций, показателей электроэнцефалограммы пострадавших. Полагаем, что разработка методологии диагностики нейротоксических поражений — последствий отравлений веществами судорожного действия, позволит целенаправленно определить лечебно-профилактические мероприятия на этапах медицинской реабилитации (восстановительного лечения) пострадавших.

**Ключевые слова:** острые отравления, судороги, судорожные яды, нейротоксические нарушения, последствия отравлений, клиническая диагностика, экспериментальные животные, моделирование.

Острые отравления нейротропными ядами в настоящее время занимают ведущее место среди интоксикаций химической этиологии. Среди них особого внимания заслуживают вещества, стимулирующие центральную нервную систему (ЦНС) и индуцирующие двигательные расстройства в виде гиперкинезов и судорог [7]. Судорожный синдром при острых отравлениях расценивается как крайняя форма нервного возбуждения [18]. Разработка и обоснование методологии диагностики психоневрологических расстройств, сопровождающих отравления веществами судорожного действия с целью последующего лечения и фармакологической коррекции их последствий диктуется комплексом обстоятельств:

– достаточно широкой распространённостью патологических состояний, сопровождаемых судорогами: по данным различных исследований раз в жизни однократный приступ судорог испытывали от 5 до 10% населения Земли [3];

– большим количеством ксенобиотиков способных вызывать судороги (лекарственные средства, наркотики, растительные и животные яды, вредные химические факторы производства и окружающей среды, продукты бытовой химии, пестициды, аварийные химически опасные вещества (АХОВ), отравляющие вещества (ОВ) и потенциальные средства химического терроризма) [21];

– проявлением судорожных пароксизмов при отравлениях ксенобиотиками, не обладающих собственной судорожной активностью: в этом случае возможно потенцирование фоновой эпилепсии (первичной или симптоматической, протекающей в явном или в латентном вариантах) [7].

Основными причинами развития судорожных состояний в результате прямого действия конвульсантов является дисбаланс между основными возбуждающими и угнетающими нейромедиаторными системами головного мозга [28]. К развитию судорожного синдрома может привести как резкое увеличение

центральной холинергической и/или глутаматергической активности, так и блокада тормозных процессов, в результате угнетения процессов ГАМК-ергической или глицинергической медиации [10].

Одной из основных, нейромедиаторных систем, ответственных за процессы возбуждения, является глутаматергическая система. Известно, что избыточная активация глутаматных рецепторов, прежде всего типа NMDA приводит к нейротоксическим повреждениям, называемым эксайтотоксическими. Одним из проявлений эксайтотоксичности является нейрональное перевозбуждение, которое, в конечном итоге, может проявиться судорожным синдромом [6]. В последние годы, появились экспериментальные доказательства, что в формировании эксайтотоксичности принимает участие активация каинатных и AMPA подтипов глутаматных рецепторов [27].

Сегодня накапливается всё больше клинических и экспериментальных данных, свидетельствующих, что проявления токсической энцефалопатии, в том числе судорожные состояния, являются результатом сопряжённых нарушений функционирования нейромедиаторов в ЦНС. В частности, показано, что при отравлениях фосфорорганическими соединениями (ФОС) и фосфорорганическими отравляющими веществами (ФОВ) формирование судорожной активности обусловлено стимуляцией холинергических механизмов – ингибция ацетилхолинэстеразы (АЦХЭ) и накопление ацетилхолина (АЦХ), которая в свою очередь приводит к повышенному высвобождению глутамата, принимающего участие в последующем поддержании судорог и развитию нейротоксических повреждений [29]. Наряду с этим, установлена антагонистическая роль стимуляции отдельных подтипов глутаматергических каинатных рецепторов по отношению к угнетающим эффектам ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в гиппокампе и в миндалине – мозговых структурах, участвующих в генерации судорожной активности [23, 25]. Вовлечение возбуждающих аминокислот в виде длительной стимуляции глутаматных рецепторов при экзогенных судорожных состояниях приводит к повышению внутриклеточного кальция и нейродегенеративным повреждениям, в конечном итоге, ведущим к гибели нейронов в ЦНС [15]. Не подлежит сомнению, что подобные проявления эксайтотоксичности могут служить основой для формирования последствий отравлений судорожными агентами.

К приоритетным токсичным химическим веществам прямого судорожного действия, способным приводить к массовым и групповым отравлениям (АХОВ, ОВ, диверсионно-террористические яды) следует отнести конвульсанты холинотомического действия – ингибиторы ацетилхолинэстеразы (ФОС, ФОВ, карбаматы) и конвульсанты, действующие на ГАМК-ергическую ингибиторную медиаторную систему – ингибиторы синтеза ГАМК

(гидразин и его производные); ГАМК-литики (бициклофосфаты, норборнан, силатраны, тетрамины и др.) [8, 27].

О лекарственных отравлениях, приводящих к судорогам, можно судить по опубликованным американскими исследователями результатам ретроспективного анализа случаев развития судорожных состояний, вызванных употреблением лекарственных препаратов [30]. В 386 зарегистрированных случаях, связанных с лекарственными отравлениями, судороги чаще всего вызывались антидепрессантом – ингибитором обратного захвата дофамина бупропионом (23%), блокатором H<sub>1</sub> рецепторов гистамина – дифенгидраминол (8,3%), трициклическими антидепрессантами (7,7%), опиоидным анальгетиком трамадолом (7,5%), фенаминами (6,9%), изониазидом (5,9%) и антидепрессантом – ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксином (5,9%).

Судорожный синдром при острых отравлениях может проявляться в виде тонических, клонических и смешанных – клонико-тонических судорог. В эпилептологии выделяют локальные (парциальные) и генерализованные судороги. Источниками локальных судорог являются возникшие по разным причинам определённые участки возбуждения в коре и подкорковых образованиях головного мозга, в то время как при генерализованных судорогах в возбуждение, широко распространяющееся от места источника, вовлекаются оба полушария [30]. Неосложнённые локальные судороги ассоциируются с сохранением сознания, в то время как генерализованные судороги, как правило, предшествуют коме или сопровождаются потерей сознания.

Судороги экзогенного происхождения отличаются от эпилептических тем, что в большинстве случаев они непродолжительны и заканчиваются самопроизвольно. По данным J.G. Thundiyil, T.E. Kearney и K.R. Olson [30], при лекарственных отравлениях одиночные судороги отмечались в 68,6%, два или более дискретных судорожных эпизода наблюдались в 27,7%. Однако в ряде случаев, в результате действия конвульсивных ядов, могут развиваться эпилептоформные состояния в виде длительных или многократных судорожных припадков без светлых промежутков – так называемый эпилептический статус (ЭС). Существуют различные определения и характеристики ЭС. По мнению Хоффмана [18] ЭС диагностируется при двух или более припадках без светлого промежутка и непрерывной судорожной активности более 15 минут. J.G. Thundiyil, T.E. Kearney и K.R. Olson [30] определяют ЭС как одиночный судорожный приступ продолжительностью более 30 мин или многократные судороги без полного восстановления сознания. ЭС нередко приводит к смерти пациентов. Так, в случае развития ЭС при лекарственных отравлениях смертельный исход наблюдался у 50% (7 из 14) больных. Прогноз ухудшается при продолжительности ЭС более 1 ч, особенно у пожилых пациентов.

Наиболее часто с генерализованными судорогами и возможным развитием ЭС протекают тяжёлые формы отравлений стрихнином, ФОС, производными гидразина, антагонистами -аминомасляной кислоты (ГАМК), оксидом углерода, цианидами, сероводородом, сероуглеродом и др. [8].

Поражения ЦНС в соматогенной фазе острых отравлений представляют собой токсическую энцефалопатию в виде длительно и тяжело протекающих психоневрологических расстройств [7].

*Клинические наблюдения осложнений и последствий острых отравлений, сопровождающихся судорожным синдромом.* Токсические судорожные состояния ассоциируются с такими осложнениями как гипертермия, ацидоз, аноксическое повреждение головного мозга, увеличение риска аспирационной пневмонии [30], которые, отражаются на течении реабилитационного периода отравления и могут оказывать неблагоприятное влияние на здоровье больных в отдалённом периоде интоксикации.

Последствия экзогенных судорожных состояний у людей на сегодняшний день остаются малоизученными, имеются немногочисленные отечественные и зарубежные сообщения о нейротоксических поражениях у больных после перенесённого судорожного синдрома. В частности, известно, что в результате действия субконвульсивных доз судорожных агентов – блокаторов ГАМК зависимых хлор-ионных каналов (психотическая форма интоксикации) проявляются нарушения памяти, дезориентация в пространстве и времени, эмоциональная лабильность, развитие тревожно-фобического состояния. В судорожной форме развитие эпилептиформного состояния сопровождается вегетативными, эмоциональными и когнитивными расстройствами [9, 10].

Итоги исследований профессиональной патологии в условиях контакта с ФОВ, показали, что клиническая картина отравлений тяжёлой степени сопровождалась изменениями со стороны психической сферы, миофибрилляциями, повторными клонико-тоническими судорогами и потерей сознания.

Многолетнее наблюдение за лицами, перенёвшими острые отравления ФОВ, позволило установить у них, независимо от тяжести острой интоксикации, прогрессивно нарастающую картину поражения ЦНС, характеризующуюся развитием функциональных и органических нарушений. Хотя строгой зависимости между степенью тяжести поражения и синдромами отдалённых последствий не установлено, однако диффузные органические поражения головного мозга встречались у всех лиц, перенёвших интоксикации средней и тяжёлой степени и только у 51% больных после лёгких отравлений [22].

Исследованиями Т.А. Чаровой [19] также установлены тяжёлые психоневрологические последствия отравлений ФОВ, способствующих формированию астенических, вегетативных и неврологических синдромов. По мнению автора, в формировании патологии у лиц перенёвших острые отравления ФОВ

следует учитывать и значение сопутствующих нейрогормональных нарушений.

Обобщение материалов по особенностям клиники острых и хронических интоксикаций, а также отдалённых последствий действия производных гидразина показало, что клиническая картина острых отравлений наиболее выражена при отравлениях несимметричным диметилгидразином (НДМГ) и монометилгидразином, слабее при поражении гидразином и изониазидом. Клонико-тонические судороги, вызванные этими токсикантами, легко провоцируются внешними воздействиями (звуковое, световое или болевое раздражение, медицинские манипуляции и др.), носят приступообразный характер, чередуясь с периодами ремиссии. Проявления и исход тяжёлой степени острого отравления НДМГ как политропного яда, наряду с гепатотоксическим и нефротоксическим действием, обусловлены также поражением нервной системы. Отечественными исследователями была выявлена закономерность в последовательном развитии патологии ЦНС (включая микроорганическую симптоматику) при хронической интоксикации НДМГ [14].

*Нейротоксические последствия судорожных состояний у экспериментальных животных.* Моделирование в эксперименте судорог у животных при воздействии различными конвульсивными ядами позволяет получить более конкретное представление о возможных последствиях этого патологического состояния. Группой исследователей из Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии Российской академии наук [3] был изучен эффект одиночного эпизода клонико-тонических судорог, вызванных коразолом (пентилентетразолом, 70 мг/кг) на состояние обучения и памяти у белых крыс. Установлено, что в течение нескольких месяцев после судорог у крыс происходило снижение кратковременной памяти в пробах социального узнавания и распознавания нового предмета. Одновременно гистохимическими методами были обнаружены нарушения нормального созревания и встраивания новых нейронов в гиппокампе после судорог, которые, по мнению авторов, могут быть причиной развивающегося когнитивного дефицита.

В настоящее время за рубежом проводятся интенсивные исследования не изученных ранее механизмов токсического действия ФОВ как потенциальных средств химического терроризма. При этом по данным экспериментальных исследований степень контроля судорог при интоксикации ФОВ коррелирует со степенью предупреждения повреждений головного мозга, а у животных с отсутствием судорожных пароксизмов после введения ФОВ нейропатологические изменения в ЦНС не обнаруживаются [26]. Т.Н. Figuerido и соавторы [27] в ходе изучения антидотной эффективности антагонистов каинатных и АМРА глутаматных рецепторов при интоксикации зоманом установили, что после подкожного введения белым крысам зомана

в дозе 154 мкг/кг (1,4ЛД<sub>50</sub>) у животных развивалось судорожное состояние по типу ЭС. У выживших животных осуществляли нейроморфологический анализ головного мозга через 24 ч и 7 суток после экспозиции к зоману. Было установлено, что через 24 ч после интоксикации под влиянием яда наблюдалась гибель 35% нейронов в базолатеральной миндалине (БЛМ) и 30% в области СА1 гиппокампа. Одновременно регистрировалась нейрональная дегенерация в миндалине и в областях СА1, СА3 вентрального гиппокампа. Через 7 суток зафиксирована гибель 35% нейронов в БЛМ и 39% в области СА1 гиппокампа по сравнению с контролем. Одновременно в этих областях, играющих ключевую роль в формировании судорог, продолжалась нейрональная дегенерация. Через 7 дней в БЛМ наблюдалась потеря 32% ГАМК-ергических интернейронов по сравнению с контрольной группой животных. Заслуживает внимания тот факт, что ингибиторные нейроны в БЛМ не погибали в течение первых суток после индуцированного зоманом ЭС. Такая пролонгированная потеря ГАМК-ергических ингибиторных интернейронов в БЛМ может играть важную роль в развитии эпилептогенеза и в появлении спонтанных повторных судорог, а также развитии поведенческих и когнитивных нарушений.

В ходе изучения особенностей нарушения высшей нервной деятельности у экспериментальных животных после острых отравлений необратимым блокатором ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов – норборнаном [11, 20], было установлено, что при воздействии норборнана на уровне субконвульсивных доз продолжительность нарушения мнестических функций (процессов памяти и обучения) достигала 9–12 суток, а на уровне конвульсивных доз сохранялась до 4 недель. Под действием данного токсиканта в течение 1–1,5 недель дозозависимо сохранялись изменённые формы индивидуального (уровень тревожно-фобического состояния) и зоосоциального (внутривидовая общительность) поведения. Видовые различия животных (мышей, крыс, собак) не оказывали существенного влияния на выраженность мнестических расстройств.

*Актуальность диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия в системе медицинской реабилитации (восстановительного лечения).* Последствиям преднамеренных и непреднамеренных острых отравлений, сопровождающихся поражением ЦНС и нарушением дееспособности, на сегодняшний день уделяется явно недостаточное внимание. Исключение составляют исследования профессиональной патологии у работников химически опасных объектов, в результате которых накоплен многолетний опыт наблюдения за здоровьем работавших с опасными химическими веществами (ОХВ), в частности, с ФОВ и производными гидразина (несимметричный диметилгидразин).

Долгосрочные эффекты интоксикаций с генерализованным судорожным синдромом в виде одиночных судорог или ЭС в результате бытовых отравлений, воз-

действий окружающей среды, чрезвычайных ситуаций химической природы требуют тщательного изучения с целью их эффективной диагностики и последующей коррекции в системе медицинской реабилитации пострадавших, перенёсших химическую травму.

Как правило, интоксикации конвульсантами, сопровождающиеся генерализованным судорожным синдромом в виде однократных или повторных приступов судорог или ЭС, соответствуют отравлениям тяжёлой или крайне тяжёлой степени. Последствия подобных состояний в реабилитационном периоде отравления, наряду с соматическими, в значительной степени связаны с психоневрологическими нарушениями. Они характеризуются стабильностью клинических проявлений и, в конечном итоге, приводят к снижению качества жизни пострадавшего, что может сказаться на состоянии обучения (в молодом возрасте), профессиональной деятельности и в наиболее неблагоприятных случаях привести к инвалидизации. Поэтому качество ведения реабилитационного периода отравления, включающего воздействия, направленные на восстановление не только здоровья, но и функциональных возможностей организма, особенно важно [4].

*Направления диагностики последствий острых отравлений веществами судорожного действия.* М.А. Brown и К.А. Vrix [24] показали, что экзогенные судорожные состояния, включая интенсивные генерализованные судороги и ЭС, приводят к повреждениям головного мозга с длительными неврологическими и поведенческими нарушениями. В силу этих обстоятельств, особое внимание при определении направлений клинической диагностики последствий отравлений конвульсантами должно быть уделено оценке состояния психофизиологического и неврологического статуса, когнитивных функций, показателям электроэнцефалограммы (ЭЭГ) и состояния вегетативной нервной системы.

При диагностике психоневрологических нарушений используются методы оценки состояния когнитивных функций в виде нейропсихологического обследования с применением стандартных проб и скрининговых нейропсихологических шкал [5]. В ходе психофизиологического обследования персонала объектов уничтожения химического оружия успешно применялся комплекс методик для выявления уровня тревожности личности, скорости простой и сложной сенсомоторных реакций, подвижности нервно-психических процессов по результатам определения критической частоты слияния мельканий, состояния внимания с помощью таблиц Шульте-Платонова [17], использовались «анкета самооценки состояния» (с вычислением интегрального показателя психологического комфорта) и «шкала самооценки Ч.Д. Спилберга и Ю.Л. Ханина» (с определением уровня ситуационной тревожности и личностной тревожности) [13]. Эти методики могут быть адаптированы и применены при оценке когнитивных функций и психоэмоцио-

нального состояния у лиц, перенёсших тяжёлые и крайне тяжёлые отравления судорожными ядами.

Важным диагностическим компонентом установления нарушений функции ЦНС является регистрация спонтанной и вызванной биоэлектрической активности головного мозга при судорожных состояниях и их последствиях. Регистрируемые изменения на ЭЭГ не являются строго специфичными, но некоторые из них достаточно надёжно связаны с перенесённым отравлением конвульсантами. Определённые виды паттерна ЭЭГ обозначают термином «эпилептиформные», поскольку они наблюдаются на ЭЭГ у большинства пациентов с судорожными припадками и сходной с эпилепсией клинической симптоматикой. Эти паттерны включают спорадические спайки, острые волны и комплексы «спайк – медленная волна». Подобные эпилептиформные проявления на ЭЭГ регистрируются у 72% пациентов, не страдающих эпилепсией, но имевших в анамнезе экзогенно обусловленный судорожный синдром. О наличии повышенной возбудимости и склонности к судорогам говорят следующие признаки: изменение электрических потенциалов мозга по резидуально-ирритативному типу; усиленная синхронизация; патологическая активность срединных структур мозга, пароксизмальная активность [2]. Учитывая, что экзогенные судорожные состояния сопровождаются продолжительными психоневрологическими нарушениями, а также возможность спонтанного возникновения повторных судорог при отравлениях некоторыми ОХВ (ФОВ, ФОС), исследования ЭЭГ следует считать важным объективным критерием при диагностике последствий судорожных состояний и прогнозировании их исходов.

Для определения степени выраженности постинтоксикационных нарушений периферической нервной системы необходимо проведение комплексного неврологического обследования с исследованием чувствительной и двигательной функции пострадавшего. Показано, что поздним осложнением при отравлениях нервно-паралитическими ядами (зоманом или длительно персистирующими в организме ФОС) являются токсические полиневриты, проявляющиеся болями по ходу нервных стволов, парестезиями, миотрофиями, мышечной слабостью [22]. В связи с этим целесообразно осуществлять оценку выраженности мышечной слабости с использованием балльной шкалы оценки, наряду с этим важная роль придаётся электронейромиографии, позволяющей определить изменения амплитуды потенциала действия мышц конечностей. Клиническими наблюдениями установлено, что судороги, вызываемые рядом ксенобиотиков (антидепрессанты, нейролептики, салицилаты) могут сопровождаться другими нарушениями моторики: торзионным спазмом, паркинсоноподобными проявлениями, хореоидным гиперкинезом [7, 8]. Используя современные медицинские технологии, в восстановительном периоде отравлений этими соединениями возможно использование компьютерной

стабилографии для изучения статокINETического состояния пациента [1].

Наряду с поведенческими и неврологическими расстройствами, последствиями отравлений судорожными агентами являются нейровегетативные реакции, которые объясняются комплексом причин: прямым угнетением вегетативных центров в ЦНС, вмешательством токсикантов в процессы формирования и проведения нервного импульса и ионной проводимости, рефлекторными влияниями. Одним из постоянных проявлений острых отравлений тяжёлой и крайне тяжёлой степени являются нарушения функционирования системы кровообращения, которые могут привести к возникновению угрожающих жизни состояний.

Известно, что некоторые антидепрессивные средства способны вызывать судороги, при этом, наряду с этим, трициклические антидепрессанты проявляют кардиоваскулярные эффекты, такие как блокада натриевых каналов мембран кардиомиоцитов, ведущая к удлинению комплекса QRS и интервала Q–T, отрицательному инотропному эффекту и аритмиям [30].

Для диагностики сердечно-сосудистых нарушений проводится обычное определение электрокардиограммы (ЭКГ), а в случае необходимости более детальной оценки – холтеровское мониторирование ЭКГ в виде 24-часовой регистрации ЭКГ в клинических или амбулаторных условиях [1]. В настоящее время при исследовании сердечного ритма большое внимание уделяется кардиоинтервалографии (КИГ). С помощью КИГ возможно оценить общее регулирующее влияние парасимпатических и симпатических влияний ЦНС на ритм сердца [12].

В целом, последствия экзогенных судорожных состояний у людей прежде всего проявляются длительно и тяжело протекающими психоневрологическими расстройствами, развитием астенического синдрома, нейровегетативными нарушениями.

Экспериментальное моделирование на лабораторных животных создаёт возможность для обоснования и апробации комплекса критериальных показателей с целью последующего сопоставления их с существующими клиническими аналогами, а также разработки алгоритма диагностики нейротоксических нарушений как негативных последствий при отравлении веществами судорожного действия.

При определении направлений клинической диагностики последствий отравлений веществами судорожного действия особое внимание следует уделить оценке состояния ЦНС, включая психофизиологический статус, когнитивные функции, показатели ЭЭГ; неврологическому обследованию с исследованием чувствительной и двигательной функции, оценке состояния вегетативных функций пострадавших.

Естественно, диагностика последствий тяжёлых и крайне тяжёлых форм острых отравлений определёнными веществами судорожного действия должна учитывать их специфические токсикологические свойства и в необходимых случаях выявлять пульмоно-

токсические, гепатотоксические, нефротоксические и другие проявления в восстановительном периоде соматогенной фазы острого отравления.

В настоящее время отечественными исследователями и зарубежными клиническими нейротоксикологами для диагностики последствий острых и хронических отравлений нейротропными ядами всё шире используются компьютерная, магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томографии, позволяющие объективно оценить наличие и выраженность психоорганических поражений ЦНС, а также современные методики нейровизуализации в диагностике заболеваний нервной системы и аддитивных расстройств [16].

Разработка экспериментально и клинически обоснованной методологии диагностики нейротоксических поражений – последствий отравлений веществами судорожного действия, позволит целенаправленно провести выбор лечебно-профилактических мероприятий, включая медикаментозную терапию, на всех этапах медицинской реабилитации (восстановительного лечения) пострадавших.

## Литература

- Агаждания, Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины / Н.А. Агаждания [и др.]. – М.: Медика, 2006. – 208 с.
- Александров, М.В. Принципы классификации ЭЭГ-паттернов, регистрируемых при острых отравлениях / М.В. Александров // Количественная ЭЭГ и нейротерапия: матер. между. конф. – СПб, 2007 – С. 13–14.
- Аниол, В.А. Единичный эпизод генерализованных судорог сопровождается развитием нарушений функции кратковременной памяти у крыс / В.А. Аниол [и др.]. // Нейрохимические механизмы формирования адаптивных и патологических состояний мозга: тез. докл. науч. конф. – СПб.: Ин-т физиол. им. И.П. Павлова РАН, 2014. – С. 18.
- Бадалян, А.В. Реабилитационный период как заключительная фаза острых отравлений химической этиологии / А.В. Бадалян [и др.]. // Сборник трудов IV-го съезда токсикологов России. – М.: Capital Press, 2013. – С. 82–85.
- Батоцыренова, Х.В. Пути фармакологической коррекции энцефалопатии у больных с тяжёлыми формами острых отравлений ядами нейротропного действия : диссертация ... канд. мед. наук / Х.В. Батоцыренова. – СПб., 2006. – 132 с.
- Беспалов, А.Ю. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А.Ю. Беспалов, Э.Э. Звартау. – СПб.: Изд-во Невский диалект, 2000. – 297 с.
- Бонитенко, Е.Ю. Острые отравления лекарственными средствами и наркотическими веществами / Е.Ю. Бонитенко [и др.]. – СПб.: Элби-СПб, 2010. – 440 с.
- Бонитенко, Ю.Ю. Чрезвычайные ситуации химической природы: (химические аварии, массовые отравления, медицинские аспекты) / Ю.Ю. Бонитенко, А.М. Нивифоров – СПб.: Гиппократ, 2004. – 464 с.
- Гладких, В.Д. Стратегия выбора приоритетных направлений экспериментальной терапии патологических состояний, инициируемых блокаторами ГАМК-зависимых хлор-ионных каналов / В.Д. Гладких, В.Б. Назаров, Н.А. Колосова // Химическая и биологическая безопасность. Специальный выпуск, посвящённый ФЦП «Национальная система химической и биологической безопасности РФ (2009–2014)». – 2012. – С. 122–130.
- Головко, А.И. Токсикология ГАМК-литиков / А.И. Головко [и др.]. – СПб.: Изд-во Нива, 1996. – 140 с.
- Иванов, М.Б. Особенности проявлений токсического действия норборнана / Иванов М.Б. [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru. – Т. 5. – Ст. 5. – С. 19–25.
- Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
- Новиков, В.С. Теоретические и прикладные основы профессионального психологического отбор военнослужащих / В.С. Новиков, А.А. Боченков. – СПб.: ВМА, 1997. – 188 с.
- Павлова, А.А. Обобщение материалов по особенностям клиники, диагностики острых и хронических интоксикаций, а также отдалённых последствий действия несимметричного диметилгидразина на человека / А.А. Павлова [и др.]. // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: Элби-СПб, 2012. – С. 499–515.
- Петров, В.И. Возбуждающие аминокислоты (нейрохимия, фармакология и терапевтический потенциал ВАКергических средств) / В.И. Петров, Л.Б. Пиотровский, И.А. Григорьев. – Волгоград: Изд-во Волгоградской медицинской академии, 1997. – 176 с.
- Труфанов, Г.Е. Использование современных методик нейровизуализации в диагностике аддитивных расстройств / Г.Е. Труфанов [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. – 2013. – №4 (44). – С. 61–66.
- Филиппов, В.Л. Оценка психического здоровья – основа раннего выявления интоксикаций у персонала объектов по уничтожению химического оружия / В.Л. Филиппов [и др.] // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: Элби-СПб, 2012. – С. 578–590.
- Хоффман, Р. Экстренная медицинская помощь при отравлениях / Р. Хоффман. – М.: Практика, 2010. – 1440 с.
- Чарова, Т.А. Нейроэндокринные механизмы формирования патологии у лиц, перенёвших острые отравления фосфорорганическими веществами: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.А. Чарова. – Волгоград, 2012. – 46 с.
- Чушняков С.П. Нарушения высшей нервной деятельности при интоксикации норборнаном и возможность из медикаментозной коррекции: Дис... канд. наук. – М., 2005. – 133 с.
- Элленхорн, М. Дж. Медицинская токсикология: Диагностика и лечение отравлений у человека / М. Дж. Элленхорн – М.: Медицина, 2003. – 1048 с.
- Янно, Л.В. Итоги многолетних исследований профессиональной патологии в условиях получения фосфорорганических отравляющих веществ / Л.В. Янно, А.Н. Федорченко, Т.А. Конева // Решение проблемы обеспечения химической безопасности в Российской Федерации: Труды ФГУП «НИИ ГЭПЧ» ФМБА России, посвящённые 50-летию со дня основания. – СПб.: Элби-СПб, 2012. – С. 146–154.
- Braga, M.F. Bidirectional modulation of GABA release by presynaptic glutamate receptor 5 kainate receptors in the basolateral amygdala / M.F. Braga, V. Aroniadou-Anderjaska, H. Li // J Neurosci. – 2003. – Vol. 23. – P. 442–452.
- Brown, M.A. Review of health consequences from high, intermediate, and low-level exposure to organophosphorus nerve agents / M.A. Brown, K.A. Brix // J Appl Toxicol. – 1998. – Vol. 18. – P. 393–408.
- Clarke, V.R. Characterisation of the effects of ATPA, a GLU(K5) receptor agonist, on GABAergic synaptic transmission in the CA1 region of rat hippocampal slices / V.R. Clarke, G.L. Collingridge // Neuropharmacology. – 2004. – Vol. 47. – P. 363–372.
- de Araujo Furtado M. Spontaneous recurrent seizures after status epilepticus induced by soman in Sprague-Dawley rats / M. de Araujo Furtado [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51. – P. 1503–1510.
- Figueiredo, T.H. The GluK1 (GluR5) Kainate/{alpha}-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist

- LY293558 reduces soman-induced seizures and neuropathology/ T.H. Figueiredo [et al.] // J Pharmacol Exp Ther. – 2011. – Vol. 336 (2). – P. 303–312.
28. Lason, W. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action/W. Lason, M. Chlebicka, K. Rejdak // Pharmacol. Rep. – 2013. – Vol. 65(4). – P. 787–801.
29. McDonough, J.H. Neuropharmacological mechanisms of nerve agent-induced seizure and neuropathology/J.H. McDonough, T.M. Shih // Neurosci. Biobehav. Rev. – 1997. – Vol. 21(5). – P. 559–579.
30. Thundiyil, J.G. Evolving epidemiology of drug-induced seizures reported to a Poison Control Center System/J.G. Thundiyil, T.E. Kearney, K.R. Olson // J Med Toxicol. – 2007. – Vol. 3 b(1). – P. 15–19.

A.N. Petrov, K.O. Voitsekhovich, A.S. Melekhova, D.S. Lisitskiy, A.V. Belskaya, M.V. Mikhailova, O.N. Gaikova

**Problems of diagnostics of neurotoxic disorders –  
the effects of convulsive substances poisoning**

***Abstract.** The review is devoted to analysis of Russian and foreign literature related to the assessment of neurotoxic disorders after convulsive substances poisoning. It is noted that currently there are more and more observations, showing that the manifestations of toxic encephalopathy, including convulsive status, are the result of growing imbalances between the major excitatory and inhibitory mediator systems of the brain. Wherein excessive and prolonged stimulation of glutamate receptors (excitotoxicity) leads to neurodegenerative damage that is the basis for the effects of convulsive substances poisoning. We present clinical observations of the complications and consequences of acute poisoning, accompanied by convulsions. Convulsant intoxication with generalized convulsive syndrome, as a rule, corresponds to severe poisoning or extremely severe degree, leading to prolonged and severe intellectual disabilities. It is shown that modeling the toxic effect of certain convulsive agents using experimental animals helps evaluate the severity and duration of observed irregularities, match them with the corresponding benchmarks and implement neuromorphological analysis of brain structures that play a key role in the development of convulsions. Integration of clinical and experimental data revealed that a greater focus should be placed on the assessment of the mental and neurological status, cognitive and neurovegetative functions and brainwave patterns. We believe that the development of diagnosis of neurotoxic disorders methodology – the effects of convulsive substances poisoning - will allow identifying therapeutic and preventive measures during medical rehabilitation (rehabilitation treatment) of surgical patients.*

***Key words:** acute poisoning, convulsions, convulsive poisons, neurotoxic disorders, the effects of poisoning, clinical diagnostics, experimental animal, modeling.*

Контактный телефон: +7-911-151-15-47; e-mail: carvoice@mail.ru