

**Сарманаев С.Х.<sup>1</sup>, Симоненко В.Б.<sup>2</sup>****СТО ЛЕТ МЕДИЦИНСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ (1920–2020)**<sup>1</sup>ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства», 119435, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (филиал, г. Москва) Минобороны России, 107392, Москва, Россия

*Многообразие химических соединений и их широкое применение в промышленности и в быту представляют риск для химической безопасности. Несмотря на опыт, накопленный за минувшее столетие с первого применения средств медицинской защиты, медицинская токсикология и система оказания специализированной медицинской помощи при химической травме требуют дальнейшего совершенствования и развития. Сохраняющиеся риски промышленного производства, поражения аварийно химически опасными веществами, угроза применения отравляющих веществ в локальных военных конфликтах и химический терроризм обуславливают необходимость поддержания высокого уровня готовности к ликвидации медицинских последствий химической травмы.*

**Ключевые слова:** химическая безопасность; отравление; токсикология; аварийно химически опасные вещества; отравляющие вещества; антидоты.

**Для цитирования:** Сарманаев С.Х., Симоненко В.Б. Сто лет медицинской токсикологии (1920–2020). *Клиническая медицина*. 2021;99(9–10):562–568. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-562-568>

**Для корреспонденции:** Сарманаев Салават Хамитович — д-р мед. наук, профессор; e-mail: [ssarm@bk.ru](mailto:ssarm@bk.ru)

**Sarmanayev S.Kh.<sup>1</sup>, Simonenko V.B.<sup>2</sup>****CENTENARY OF MEDICAL TOXICOLOGY (1920–2020)**<sup>1</sup>Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, 119435, Moscow, Russia<sup>2</sup>Military Medical Academy named after Kirov S.M. (Moscow Branch) of the Ministry of Defense of Russia, 107392, Moscow, Russia

*The variety of chemical compounds and their widespread use in industry and in everyday life pose a risk to chemical safety. Despite the experience gained over the past century since the first use of medical protective equipment, medical toxicology and the system of providing specialized medical care for chemical trauma require further improvement and development. The continuing risks of industrial production, damage by chemical hazardous substances, the threat of the use of toxic substances in local military conflicts and chemical terrorism make it necessary to maintain an advanced readiness to eliminate the medical consequences of chemical trauma.*

**Key words:** chemical safety; poisoning; toxicology; dangerous substances; chemical agents; antidotes.

**For citation:** Sarmanayev S.Kh., Simonenko V.B. Centenary of medical toxicology (1920–2020). *Klinicheskaya meditsina*. 2021; 99(9–10):562–568. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-562-568>

**For correspondence:** Sarmanayev Salavat Kh. — MD, PhD, DSc, prof; e-mail: [ssarm@bk.ru](mailto:ssarm@bk.ru)

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 18.05.2021

Знания в области медицинской токсикологии уходят вглубь веков. Известно множество фактов бытовых и криминальных отравлений, применения токсикантов в боевых действиях и конфликтах, относящихся к различным историческим периодам [1–3], что позволило французскому медику Огюсту Тардьё применить к острым отравлениям термин «химическая травма» еще в XIX в.

Токсикология окончательно сформировалась в отдельную научную дисциплину с тремя научно-практическими направлениями — промышленным, военным (синтетические яды — боевые отравляющие вещества (БОВ)) и клиническим (бытовые отравления и лекарственная токсикология) — в XX столетии, заслуженно считающимся «веком химии» в связи с экспоненциальным развитием химического производства. Число зарегистрированных химических соединений выросло от 18 млн (база данных Американского химического об-

щества) в середине 1998 г. до более чем 125 млн веществ<sup>1</sup> через 20 лет (15 000 новых записей добавляется ежедневно в базу Chemical Abstract Services — CAS registry number) [4]. При этом мировой объем химического производства в 2017 г. превысил 5 трлн долларов. Согласно прогнозам, он удвоится к 2030 г., так как производство и потребление в странах с развивающейся рыночной экономикой быстро растут [5].

**Токсикология синтетических ядов**

Интенсивное развитие химической промышленности в Германии (суммарно объем немецкой химической продукции, произведенной в 1913 г., превысил таковой

<sup>1</sup> Включая сплавы, минералы, смеси и т.п., а также 66 млн молекулярных последовательностей для различных белков и других полимеров.

Франции, Англии, России и Италии вместе взятых) позволило шовинистской политике правительства инициировать создание и применение химического оружия в ходе 1-й мировой войны (впервые 22 апреля 1915 г. в сражении у г. Ипр, Бельгия). Это потребовало от российской науки безотлагательной разработки и реализации мероприятий по решению проблемы медико-санитарной защиты и ликвидации медицинских последствий применения боевых отравляющих веществ (БОВ).

Основы изучения в России механизмов поражающего действия БОВ (хлора, фосгена, иприта и др.) и патогенеза химической травмы, вызываемой ими, были заложены на кафедрах фармакологии Военно-медицинской академии (начальник кафедры — профессор Н.П. Кравков) и Женского медицинского института (заведующий кафедрой — профессор А.А. Лихачев). Результатом стали работы по токсикокинетике отравляющих веществ, токсикологии цианистых соединений и т.д.

Получение немецкими химиками (1936 г.) ультра-токсичного фосфорорганического соединения — табуна [6, 7], ставшего первым из серии нервно-паралитических газов [8], послужило стартом к строительству в нацистской Германии 20 технологических установок с годовой мощностью производства свыше 100 тыс. тонн БОВ. Таким образом, ввиду массированного производства, накопления и отработки тактики применения БОВ в 1930-х гг. нацисты создали серьезную угрозу развязывания химической войны [9, 10].

Рост международной напряженности привел Россию к решению о необходимости организации обучения врачей военной токсикологии (1925–1927 гг.), а затем и создания (1931 г.) кафедры военно-химического дела (начальник кафедры — М.Н. Лубоцкий), а в 1936 г. — кафедры патологии и терапии поражений отравляющими веществами под руководством профессора Н.Н. Савицкого (с клиникой на тридцать токсикологических коек).

В обстановке угрозы применения гитлеровцами химического оружия в ходе Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) советские токсикологи не только разработали теоретические вопросы токсикологии синтетических ядов [11, 12], в экстренном режиме осуществили экспериментальные исследования [13, 14], но и оперативно создали методологии медицинской помощи при поражении БОВ (в том числе, техническими жидкостями, агрессивными веществами и проч.) [15–18].

Мировой токсикологией в годы «холодной войны» были разработаны средства медицинской защиты — СИЗ и СИЗОД, средства дегазации, антидоты и проч. Так, в 1940–50-х гг. было создано несколько антидотов [19, 20], большие успехи были достигнуты в терапии поражений ОВ, ингибирующими фермент ацетилхолинэстеразу [21–23]. В токсикологическую практику терапии поражений БОВ в конце 1940-х гг. был введен атропин [24], а вслед за ним оксими — реактиваторы ацетилхолинэстеразы [25–27] и т.д.

Большим шагом в направлении избавления человечества от угрозы массового химического истребления стало принятие конвенции «О запрещении применения,

разработки и накопления химического оружия» (Париж, 1995 г.), которую подписали 165 и ратифицировали 87 государств, в их числе Российская Федерация [28].

Согласно принятым решениям в 2017 г. запасы химического оружия в России были уничтожены. Но и в XXI в. мировое сообщество еще далеко от всеобщего уничтожения химического оружия, о чем свидетельствуют последние события на Ближнем Востоке. Кроме того, БОВ обладают государства, не присоединившиеся к конвенции (Израиль, Мьянма, Египет, Ангола, Северная Корея, Южный Судан).

## Промышленная токсикология

В результате глобальной индустриализации в 20-х годах двадцатого столетия количество отравлений значительно возросло. Появились новые нозологические состояния — острые промышленные отравления, что привело к развитию промышленной токсикологии, поиску новых терапевтических методологий и росту значения санитарно-профилактического направления (создание ГОСТов, показателей ПДК, ОБУВ, ПДУ и проч.), потребовавшего контроля (а позднее мониторинга) степени загрязнения воздушной среды. С этой целью были развернуты специальные лаборатории, подведомственные Наркомтруду (впоследствии переросшие в институты). Так, по инициативе Владимира Александровича Обуха (1870–1934) в 1923 г. в Москве в систему здравоохранения вошел первый в России институт гигиены труда и профессиональных болезней, а в 1927 г. в Ленинграде на заводе «Красный треугольник» была организована первая токсикологическая лаборатория.

Сохраняющиеся риски промышленного производства [29, 30], связанные с поражением химически опасными веществами в случаях аварий, обуславливают необходимость поддержания высокого уровня химической безопасности [31, 32] и готовности к ликвидации медицинских последствий химической травмы [33–36].

## Клиническая токсикология

По данным анализа годовых отчетов токсикологических центров (форма № 64) за 2011–2016 гг. и статистических данных Минздрава России, проведенного сотрудниками ФГБУ «Научно-практический токсикологический центр ФМБА России» (2017), в Российской Федерации ежегодно госпитализируется около 220 тысяч пораженных с химической травмой<sup>2</sup>. Начиная с 1998 г. в стране отмечался отчетливый рост смертности населе-

<sup>2</sup> Анализ показывает, что действующее в настоящее время статистическое наблюдение требует существенного дополнения. Это объясняется тем, что: 1) статистические органы здравоохранения учитывают только больных, госпитализированных в стационары токсикологического и общего профиля; 2) больные, получившие в стационарах амбулаторную помощь, не учитываются (в среднем 25–30%); 3) больные, обслуженные на дому бригадами СМП, но не госпитализированные, не входят в статистическую отчетность (в 2015 г. СМП г. Москвы оказала помощь 17 763 пациентам — были госпитализированы 12 091 (68,1%)). Заболеваемость часто регистрируется без четкой привязки к вызывающим ее этиологическим факторам.

ния от острых отравлений, которая достигла своего пика (95 045, или 66 на 100 тыс. жителей) в 2002 г. и в течение 6 лет с 2000 по 2006 г. устойчиво регистрировалась в пределах 85–95 тыс., или 60–66 на 100 тыс. населения в год. С 2007 г. отмечена тенденция к снижению смертности данной этиологии, что коррелирует с уменьшением общего числа случаев насильственной смертности населения. При этом каждый четвертый умерший от насильственной смерти в РФ за 2016 г. (данные бюро СМЭ) погибает от острого токсического поражения. Ведущими причинами смертельных исходов при отравлениях в РФ являются этанол 41,1%, СО 22,2%, поражения веществами разъедающего действия 3,1%, острые лекарственные отравления 2,8% и наркотики 2,4%.

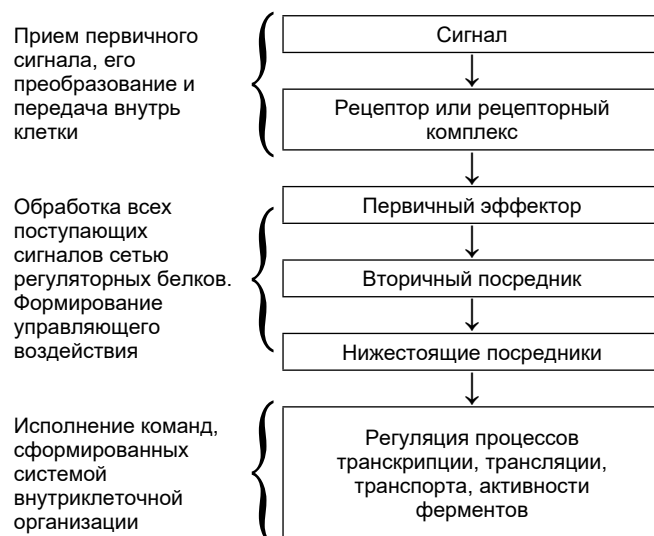
Одновременно с поступательным развитием клинической токсикологии идет трудное формирование представлений практических врачей о токсическом процессе, «рецепторах токсичности» и проч., которые способны дать ответ на вопросы о том, каким образом формируется токсическое поражение и как применить новые подходы к экстренной терапии.

Достижениями последнего столетия, кардинально повлиявшими на развитие знания о токсическом процессе, стал отмеченный несколькими Нобелевскими премиями цикл работ. Он включает в себя учение немецкого ученого Пауля Эрлиха о существовании высокой специфичности первичной реакции клетки на действие яда и теорию английского физиолога Джона Ленгли о рецепторе как сайте конкретного приложения и реализации токсического действия яда, описание австрийскими учеными О. Леви и Г. Дейлом (1936) химического механизма передачи нервного импульса в синапсах, в том числе токсического действия синаптотропных ядов и направления поиска их антидотов (атропин, антихолинэстеразные средства, реактиваторы ацетилхолинэстеразы и проч.). Фундаментальными разработками британских физиологов Алана Ходжкина и Андре Хаксли были сформулированы представления об ионных механизмах возбуждения и торможения нервной клетки (Нобелевская премия 1963 г.) и заложены основы сегодняшнего понимания функционирования ионотропных мембранных рецепторов [37, 38].

Краеугольным для токсикологии в углублении рецепторных представлений и сигналинга стало доказательство Робертом Лефковитцем и Брайаном Кобилкой (Нобелевская премия, 2012 г.) существования G-протеин-сопряженных клеточных рецепторов (GPCR<sup>3</sup>), пере-

дающих сигналы путем активации ГТФ-связывающих белков (G-белков) и запуска внутриклеточных сигнальных цепочек, приводящих к определенной форме клеточного ответа. Ими же было описано функционирование системы «GRK-киназа–арестинов» — GPCR, что позволило сформулировать идею, согласно которой на функцию клетки или системы клеток можно воздействовать, не только влияя на синаптическую передачу — рецепцию, но и действуя непосредственно на элементы сигнальных путей клетки (отдельные элементы систем вторичных внутриклеточных посредников, ядерные механизмы во всем их многообразии и проч.). Изменение состояния любого звена сигнальных путей в конечном итоге меняет активность клетки без участия синаптических механизмов. Так были сформированы устойчивые представления о внесинаптических механизмах токсического действия, не исключающих синаптического комплекса, не являющихся только дополнением к ним и принципиально иных [39]. По состоянию на 2019 г. было описано свыше 1800 различных рецепторов [40].

Клетки реагируют на внешние воздействия главным образом посредством белковых рецепторов, расположенных на поверхности плазматической мембраны. Но для обеспечения нормальной жизнедеятельности и поддержания постоянства гомеостаза каждая клетка организма должна интегрировать комплекс внешних и внутренних сигналов и на их основе регулировать процессы экспрессии генов и синтеза белка. Важно отметить, что данная трансформация сигнала (рис.) предполагает возможность разветвления и многократного его усиления, а также создает возможность его эффективной передачи в отдаленные части клетки вторичными мессенджерами. В качестве примера усиления сигнала можно привести хорошо изученный сигнал адренотропного гормона (АКТГ): одна молекула АКТГ (первичный посредник) менее чем за секунду взаимодействия с рецептором активирует около тысячи аденилатциклаз, которые способны образовать более миллиона молекул ц-АМФ (вто-



**Принципиальная схема клеточного сигнального каскада**

<sup>3</sup> Р. Лефковитц, изучая биологию рецепторов и преобразования клеточных сигналов, описал последовательность, структуру и функционирование β-адренергических и родственных им рецепторов, а также открыл и описал два вида белков-регуляторов: GRK-киназа и β-арестинов (интернализация GPCR). В середине 1980-х гг. его научной группой были клонированы гены, отвечающие за работу β- и еще восьми других адренорецепторов (адренорецепторы и рецепторы норадреналина). Сегодня у человека известны сотни рецепторов этого типа. Все они используют сходный механизм, позволяющий наиболее эффективно их «таргетировать». Так, от 30 до 50% рецепторных лекарств являются своего рода «ключами» для таких «рецепторов-замков».

# Хронология некоторых основных событий медицинской токсикологии за последнее столетие

Год	Событие	Источник литературы
1914	1-я мировая война — БОВ (хлор, иприт и другие БОВ). Противогаз Зелинского–Кумманта	
1925	Принятие Женевского протокола о запрещении химического оружия «Chemical Weapons Convention»	
1929	«Сухой закон» в США (1919–1933): запрет на производство и продажу алкогольных напитков. Массовое отравление в период «сухого закона» в США алкогольсодержащим тоником <i>Ginger Jake</i> , включавшим в себя триортотрезилфосфат, формирование массовой органофосфатной отдаленной нейротоксичности (свыше 50 000 человек)	[42]
1930	Синтез нервно-паралитических ядов в фашистской Германии	
1931	Создание первого устройства по измерению содержания алкоголя в выдыхаемом воздухе испытуемого человека, основанного на колориметрическом тестировании этанола ( <i>drunkometer</i> )	[43]
1933	1-е издание Н.В. Лазаревым справочника «Химические вредные вещества в промышленности», который с 1988 г. публикуется как многотомное справочно-энциклопедическое издание «Вредные химические вещества»	[44]
1934	Введение в клиническую практику антидотов (нитриты и тиосульфат) для терапии поражений цианидами (K.K. Chen, 1934)	
1936	Открытие токсикологической клиники на 30 коек при кафедре ВМА им. С.М. Кирова — «Патология и терапия поражений отравляющими веществами» (г. Ленинград, СССР)	[45]
1937	Первое массовое поражение лекарственным средством — «сульфаниламидный эликсир»: более 100 летальных исходов среди взрослых и детей, принимавших «эликсир», содержащий в качестве растворителя диэтиленгликоль	[46]
1938	Издание Н.Н. Савициным руководства «Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами»	[47]
1938	Издание в СССР первого выпуска специализированного медицинского журнала «Фармакология и токсикология»	
1938	Изучение биохимических нарушений при острых отравлениях, создание теории «летального синтеза» (R.A. Peters, 1938)	
1941	Применение частями японской армии отравляющего газа в Ичане (Китай), во время Второй мировой войны (20.10.1941)	
1943	O. Roe. Внедрение в клиническую практику антидота (этанол) для терапии острого поражения метанолом	[48]
1945	R.A. Peters, L.A. Stocken и R.H.S. Thompson предложили димеркапрол («британский антилюизит» (BAL)) в качестве относительно специфического антидота при поражении мышьяком и монофторуглеродными соединениями	[19]
1949	T.T. Litchfield, F. Wilcoxon предложили упрощенный метод оценки «доза–ответ» в токсикологии	[49]
1950	Болезнь Минамата (1950-е гг.): поражение тысяч взрослых и детей, употреблявших в пищу рыбу, загрязненную метилртутью	
1952	Лондонский Великий смог: загрязнение атмосферы города с образованием смога (5–9 декабря 1952 г. Катастрофа, приведшая к гибели более 12 000 человек	
1954	Начало выпуска противозмеиной (anti-Crotalidae) лошадиной антисыворотки. В 2000 г. создано противозмеиное (anti-Crotalidae) противоядие из овечьей антисыворотки — Crofab	
1955	Создание реактиваторов ацетилхолинэстеразы	[26, 50]
1958	Создание унитиола — антидота для терапии поражений солями тяжелых металлов, люизитом и проч. (СССР)	[20]
1959	Талидомидовая трагедия (1959–1960): лекарственный препарат, назначаемый беременным женщинам при утренней тошноте, вызывал формирование врожденных дефектов	
1960	Применение методологии исследования токсичности комплексов химических веществ (И.В. Саноцкий, 1960)	
1962	Изучение радиотоксичности	[51]
1962	Френсис Олдхэм Келси (FDA) награждена золотой медалью за предотвращение талидомидовой катастрофы в США (17.08.1962)	
1962	Открытие токсикологического центра в г. Москве	[52]
1963	Изучение механизмов детоксикации у человека (R.T. Williams)	[53]
1965	Массовое поражение в Эссексе (Англия) 84 человек после употребления в пищу хлеба, загрязненного 4,4'-диаминодифенилметаном (острый токсический гепатит)	[54]
1968	Внедрение в клиническую практику антидота десферала при отравлении соединениями железа и алюминия (FDA, 01.04.1968)	
1971	Издание 3-томного руководства по промышленной токсикологии под ред. Н.В. Лазарева «Вредные вещества в промышленности»	
1971	Более 40 000 человек отравились в Ираке после употребления в пищу семенного зерна, обработанного метилртутью	
1976	Диоксиновая катастрофа в Севезо, Италия (10.07.1976)	

Окончание таблицы.

Год	Событие	Источник литературы
1980	Создание Международного союза токсикологов (IUTOX)	
1984	Бхопальская катастрофа: выброс 40 тонн метилизоцианата с завода Union Carbide в г. Бхопал (Индия) унес жизни тысяч людей	
1986	Трагедия озера Ниос: выброс из озера облака углекислого газа — в результате гибель более тысячи человек в близлежащей деревне	
1986	Гор (Оклахома, США) — 4 января произошел взрыв цистерны с гексафторидом урана (ГФУ). В ней содержалось более 29 500 фунтов (1 фунт = 0,45 кг) ГФУ. Образовавшийся газ частично превратился в плавиковую кислоту — 1 рабочий погиб, 100 человек были экстренно госпитализированы	
1987	Применение БОВ в Ирано-Иракском военном конфликте	
1989	Разлив нефти: 24 марта нефтяной танкер Eххон Valdez врезался в риф Блай, при этом вылилось несколько миллионов галлонов нефти в закрытый пролив Принца Уильяма	
1989	Загрязнение водопроводной воды фенолом (г. Уфа, Россия)	[29]
1990	В Бангладеш обнаружена высокая концентрация мышьяка в колодезной воде, поражение части населения мышьяком ввиду загрязнения им грунтовых вод — заражено более 2000 артезианских колодцев	[55,56]
1995	Террористический акт — заринная атака в Токийском метро членов группы «Аум Синрике»: поражено более 6000 человек	
2000	Тонны цианида вылилось в реку Янцзы в Китае при дорожно-транспортном происшествии с грузовым автомобилем	
2016	Массовое отравление метанолом в г. Иркутске (Россия)	
2017	Уничтожение запасов химического оружия в Российской Федерации	

ричный посредник). Таким образом, коэффициент усиления может достигать  $10^7$ – $10^8$  [41].

Примерами клеточных сигнальных путей могут служить циклазные системы передачи сигнала (регуляция аденилатциклазной активности под действием Gs- и Gi-белков), сигнальные системы, опосредуемые ионами  $Ca^{2+}$  (фосфатидилинозитоловая — IP3 и проч.), MAP-киназные сигнальные модули (Erk1/2, p38, JNK, Erk3 и Erk5/7 каскады) и т.д.

Знание роли рецепторной составляющей и формирования сигнальных путей клетки при токсическом процессе принципиально важны, так как действие (в том числе, токсические эффекты) примерно 50% лекарственных средств обусловлены их рецепторными влияниями (по данным Комитета по номенклатуре Международного союза фармакологов, 2012).

Представление о динамике развития медицинской токсикологии за столетие (1920–2020 гг.) может дополнить информация, приведенная в таблице.

### Заключение

В России создана мощная токсикологическая служба. В результате бурного развития химической промышленности, обилия препаратов бытовой химии, лекарственных и сильнодействующих средств, распространения наркомании и потребления суррогатных алкогольных напитков количество отравлений среди россиян из года в год, к сожалению, не снижается. Но тот, кто вовремя обратится к врачу-токсикологу, может быть уверен, что благодаря современным знаниям, развитой службе токсикологической помощи и имеющемуся ассортименту антидотов ему будет оказана эффективная помощь.

Наши ожидания основываются на существующих достижениях токсикологии, оказывающих влияние на ее медицинскую составляющую. Достигнутые преимущества этих технологических достижений пока не носят определяющий характер для здоровья населения. Поэтому чрезмерное внимание к достижениям токсикологии не должно отвлекать клиницистов от собственных усилий, которые способны улучшить результаты практического здравоохранения, в том числе способствовать росту средней продолжительности жизни, особенно в населенных пунктах, не имеющих специализированных токсикологических подразделений.

В заключение следует отметить, что медицинская токсикология за столетие прошла путь от противоязга Зелинского–Кумманта<sup>4</sup> и активированного угля до омиксных методов клинической диагностики, применения информационных технологий и наноантиточных лекарственных препаратов. Расшифровка генома человека (2002 г.) наметила безграничные перспективы определения гено-молекулярных основ химической травмы и ее терапии.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Silvagni A.J. et al. Educating health professionals, first responders, and the community about bioterrorism and weapons of mass destruction. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2002;102(9):491–499.
2. Romano Jr. J.A. et al. Psychological casualties resulting from chemical and biological weapons. *Mil. Med.* 2001;166 (12):21–22.
3. Овчинников Ю.В. и др. Острая химическая травма. Вопросы диагностики и лечения. Под ред. Симоненко В.Б., Сарманаева С.Х. М.: Планета, 2018:464. [Ovchinnikov Yu.V. et al. Acute chemical injury. Questions of diagnosis and treatment. Ed. Simonenko V.B., Sarmanayev S.Kh. M.: Planeta, 2018:464. (in Russian)]

<sup>4</sup> За годы Первой мировой войны было изготовлено и передано в войска 11 млн противоязгов Зелинского–Кумманта.

4. American Chemical Society. CAS REGISTRY and CAS Registry Number FAQs. Дата обращения: 2 мая 2014.
5. Ассамблея ООН по окружающей среде Программы ООН по окружающей среде Четвертая сессия Найроби, 11–15 марта 2019 г. [United Nations Environment Assembly of the United Nations Environment Programme Fourth session Nairobi, 11–15 March 2019. (in Russian)]
6. Hersh S.M. Chemical and Biological Warfare. The Bobbs-Merrill Company, Indianapolis, IN. 1968.
7. Hammond Jr.J.W. Poison Gas: The Myths Versus Reality. Greenwood Press, London. 1994.
8. Coleman K. A History of Chemical Warfare. Macmillan, New York, NY, 2005.
9. Родневич Б.Н. Химия и индикация боевых отравляющих веществ. Руководство для врачей и санитарно-химических работников. Под ред. Л.З. Соборовского. Изд-во Наркомздрава СССР. Медгиз. Москва-Ленинград. 1940:336. [Rodnevich B.N. Chemistry and indication of chemical warfare agents. A guide for doctors and sanitary and chemical workers. Edited by L.Z. Soborovsky. Publishing house of the People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz. Moscow-Leningrad. 1940:336. (in Russian)]
10. Goebel G., 2008. A history of chemical warfare. Retrieved May 5, 2008. [Electronic resource] URL: <http://www.vectorsite.net/twgas1.html>
11. Лазарев Н.В. «Количественный подход» к разрешению практических вопросов токсикологии. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:7–11. [Lazarev N.V. «Quantitative approach» to the resolution of practical issues of toxicology. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol.2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases. People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:7–11. (in Russian)]
12. Марцинковский Е.И. К проблеме дифференциации токсических процессов. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:19–26. [Martsinkovsky E.I. On the problem of differentiation of toxic processes. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:19–26. (in Russian)]
13. Марцинковский Е.И. Выделительная терапия промышленных отравлений. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:27–30. [Marcinkovsky E.I. Excretory therapy of industrial poisoning. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:27–30. (in Russian)]
14. Веллинг Е.И. и соавт. Влияние окислов азота на морфологию крови. Реферативные материалы по вопросам гигиены труда, промышленной токсикологии и клиники профессиональных болезней. Вып. 2. НИИ гигиены труда и профболезней Наркомздрава РСФСР (под ред. А.С. Архипова, Н.В. Лазарева). Горький, 1944:12–18. [Welling E.I. et al. The effect of nitrogen oxides on blood morphology. Abstract materials on occupational health, industrial toxicology and the clinic of occupational diseases. Vol. 2. Research Institute of Occupational Health and Occupational diseases People's Commissariat of Health of the RSFSR (edited by A.S. Arkhipov, N.V. Lazarev). Gorky, 1944:12–18. (in Russian)]
15. Предтеченский Б.И. Краткий курс патологии и терапии поражений боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз. 1941:200. [Predtechensky B.I. A short course of pathology and therapy of lesions with combat toxic substances. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz, 1941:200. (in Russian)]
16. Савицкий Н.Н. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами. Наркомздрав СССР. Медгиз. Ленинградское отделение. 1942:284. [Savitsky N.N. Private pathology and therapy of lesions with combat toxic substances. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz. Leningrad branch, 1942:284. (in Russian)]
17. Смирнов Е.И. Вопросы организации и тактики санитарной службы. М.: Медгиз, 1942:88. [Smirnov E.I. Questions of the organization and tactics of the sanitary service. Moscow: Medgiz, 1942:88. (in Russian)]
18. Резников А.Е. и соавт. Клиника интоксикации антифризом. Материалы по клинике отравления антифризом. Наркомздрав СССР. Медгиз, Москва. 1944:25–37. [Reznikov A. E. et al. Clinic of antifreeze intoxication. Materials on the clinic of antifreeze poisoning. People's Commissariat of Health of the USSR. Medgiz, Moscow. 1944:25–37. (in Russian)]
19. Peters R., Stocken L., Thompson R. British Anti-Lewisite (BAL). *Nature*. 1945;156:616–619. DOI: 10.1038/156616a0.
20. Климова Л.К. Фармакология унитиола — нового антидота. *Фармакология и токсикология*. 1958;21:53–59. [Klimova L.K. Pharmacology of unithiol — a new antidote. *Pharmacology and toxicology*. 1958;21:53–59. (in Russian)]
21. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. (Eds.), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, eleventh ed. McGraw Hill, New York, NY, 2006:201–216.
22. Gupta R.C. Toxicology of Organophosphate and Carbamate Compounds. Academic Press, Elsevier, Amsterdam, 2008.
23. Klaassen C.D. Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons. McGraw-Hill, New York, NY, 2008.
24. Grob D. Observations and Recommendations on the Treatment of Poisoning with Anticholinesterase Agents, Contractor's Informal Report to Medical Division, Army Chemical Center, Md., November 1949.
25. Smart J.K. History of chemical and biological warfare: an American perspective. In: Sidell F.R., Takafuji E.T., Franz D.R. (Eds.), Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare, Textbook of Military Medicine Office of the Surgeon General, Borden Institute, Washington, DC, 1997:9–86.
26. Wilson I.B., Ginsburg S. Reactivation of acetylcholinesterase inhibited by alkylphosphates. *Arch. Biochem.* 1955;54:569–571.
27. Wilson I.B., Meislich E.K. Reactivation of Acetylcholinesterase Inhibited by Alkylphosphates. *Journal of the American Chemical Society*. 1953;75(18):4628–4629. ISSN 0002-7863
28. Конвенция «О запрещении применения, разработки и накопления химического оружия». Париж, 1993. [Convention on the Prohibition of the Use, Development and Stockpiling of Chemical Weapons. Paris, 1993. (in Russian)]
29. Ozerov M.Yu., Sarmanaev S.Kh., Teregulova Z.S. Pollution of tap water in the City of Ufa: 10 years later. *Toxicology Letters*. 2003;144:186. DOI: 10.1016/S0378-4274(03)90692-8
30. Сарманаев С.Х., Мулдашева Н.А., Каримова Л.К. Карбонил никеля: острая профессиональная заболеваемость на нефтехимическом производстве. *Медицина труда и экология человека*. 2020;4:14–18. [Sarmanaev S.Kh., Muldasheva N.A., Karimova L.K. Nickel carbonyl: acute occupational morbidity in petrochemical production. *Labor medicine and human ecology*. 2020;4:14–18. Online publication ISSN 2411-3794. (in Russian)]
31. Указ Президента РФ от 11 марта 2019 г. № 97 «Об Основах государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу». [Decree of the President of the Russian Federation № 97 of March 11, 2019 «On the Basics of state policy in the field of ensuring chemical and biological safety of the Russian Federation for the period up to 2025 and beyond». (in Russian)]
32. Пушкарева М.В., Шевырева М.П., Гончарук Н.Н., Май И.В., Андришунас А.М. Федеральный закон Российской Федерации «О химической безопасности» как инструмент минимизации рисков здоровью населения при обращении с химически опасными отходами. *Анализ риска здоровью*. 2018;3:31–39. [Pushkareva M.V., Shevyreva M.P., Goncharuk N.N., May I.V., Andrishunas A.M. Federal Law of the Russian Federation «On Chemical safety» as a tool for minimizing risks to public health when handling chemically hazardous waste. *Health risk analysis*. 2018;3:31–39. (in Russian)]. DOI: 10.21668/health.risk
33. Простакишин Г.П., Сарманаев С.Х., Гольдфарб Ю.С., Остапенко Ю.Н. Состояние и перспективы антидотной терапии острых поражений токсичными веществами в чрезвычайных ситуациях.

- циях. *Медицина катастроф*. 2006;4:26–29. [Prostakishin G.P., Sarmanaev S.H., Goldfarb Yu.S., Ostapenko Yu.N. The state and prospects of antidote therapy of acute lesions with toxic substances in emergency situations. *Medicine of catastrophes*. 2006;4:26–29. (in Russian)]
34. Sarmanaev S., Bondarenko N., Kryijevskikh I., Akhmetov I., Tuktarova R. Case report of the rapid successful treatment of methemoglobinemia by occupational exposure to aniline. *Toxicology Letters*. 2019;314S1:227.
  35. Рогожников В.А., Болотников А.И., Сарманаев С.Х., Ахметов И.Р. Роль и место Токсикологического центра Федерального медико-биологического агентства в системе медицинского сопровождения особо опасных химических производств. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2007;1(19):5–10. [Rogozhnikov V.A., Bolotnikov A.I., Sarmanaev S.Kh., Akhmetov I.R. The role and place of the Toxicological center of the Federal Medical and Biological Agency in the system of medical support of especially dangerous chemical industries. *Medicine of extreme situations*. 2007;1(19):5–10. (in Russian)]
  36. Простакишин Г.П., Сарманаев С.Х., Аветисов Г.М. Основные недостатки и нерешенные вопросы ликвидации медико-санитарных последствий химических чрезвычайных ситуаций. *Медицина катастроф*. 2020;4:28–32. [Prostakishin G.P., Sarmanaev S.Kh., Avetisov G.M. The main shortcomings and unresolved issues of eliminating the medical and sanitary consequences of chemical emergencies. *Medicine of catastrophes*. 2020;4:28–32. (in Russian)]
  37. Paul E. Grundlagen und Erfolge der Chemotherapie, Lpz., 1911.
  38. Langley J. The autonomic nervous system, Cambridge, 1921 (рус. пер., М.–Л., 1925).
  39. Lefkowitz R.J. G protein-coupled receptor kinase 5 regulates airway responses induced by muscarinic receptor activation. *American Journal of Physiology — Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2004;286(2):L312–L319. DOI: 10.1152/ajplung.00255.2003
  40. Stephen P H Alexander et al. The concise guide to pharmacology 2019/20: G protein-coupled receptors. *Br. J. Pharmacol.* 2019;176(1):S21–S141. DOI: 10.1111/bph.14748
  41. Pyne N.J., Pyne S. Receptor tyrosine kinase-G-protein-coupled receptor signalling platforms: out of the shadow? *Trends Pharmacol. Sci.* 2011;32(8):443–450.
  42. U.S. Alcoholic Prohibition Law (1919–1933).
  43. Harger R.N. «Debunking» the drunkometer. *Am. J. Police Sci.* 1950;40(4):497–506.
  44. Сидорин Г.И., Фролова А.Д., Луковникова Л.В., Дьякова Л.И., Сходкина Н.И. Идеи Н.В. Лазарева и его школы в развитии современной токсикологии. *Психофармакол. биол. наркол.* 2005;5(4):1101–1107. [Sidorin G.I., Frolova A.D., Lukovnikova L.V., Dyakova L.I., Skhodkina N.I. The ideas of N.V. Lazarev and his school in the development of modern toxicology. *Psychopharmacol. biol. narcol.* 2005;5(4):1101–1107. (in Russian)]
  45. Софронов Г.А., Халимов Ю.Ш., Матвеев С.Ю., Кузьмич В.Г., Фомичев А.В. Клиническая токсикология в Академии: вчера, сегодня, завтра. *Военно-медицинский журнал*. 2013;12:39–45. [Sofronov G.A., Khalimov Yu.Sh., Matveev S.Yu., Kuzmich V.G., Fomichev A.V. Clinical toxicology at the Academy: yesterday, today, tomorrow. *Military Medical Journal*. 2013;12:39–45. (in Russian)]
  46. FDA. “Elixir Sulfanilamide” Available at <http://www.fda.gov/cder/about/history/Graphics/sulfanilamideLrg.jpg> (accessed December 2020).
  47. Частная патология и терапия поражений боевыми отравляющими веществами. Руководство для врачей. Савицкий Н.Н., 1939:288. [Private pathology and therapy of lesions with military toxic substances A guide for doctors. Savitsky N.N., 1939:288. (in Russian)]
  48. Roe O. Clinical investigations of methyl alcohol poisoning with special reference to the pathogenesis and treatment of amblyopia. *Acta Medica Scandinavica*. 1943;113(6):558–608. DOI: 10.1111/j.0954-6820.1943.tb09182.x
  49. Litchfield J.T., Wilcoxon F. A simplified method of evaluating dose-effect experiments // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1949;96(2):99–113.
  50. Lundy P.M., Raveh L., Amitai G. Development of the Bisquaternary Oxime HI-6 Toward Clinical Use in the Treatment of Organophosphate Nerve Agent Poisoning. *Toxicological Reviews*. 2006;25(4):231–243. DOI: 10.2165/00139709-200625040-00004
  51. Rothstein A. Functional implications of interactions of extracellular ions with ligands of the cell membrane. *Circulation*. 1962;26:1189–200. DOI: 10.1161/01.cir.26.5.1189
  52. Гольдфарб Ю.С., Кабанова С.А., Слепцов В.И., Петриков С.С., Остапенко Ю.Н., Пощверия М.М. Создание основ службы неотложной клинической токсикологии в России. *Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь*. 2020;9(3):468–483. [Goldfarb Yu.S., Kabanova S.A., Sleptsov V.I., Petrikov S.S., Ostapenko Yu.N., Potshveria M.M. Creating the foundations of the emergency clinical toxicology service in Russia. *Journal named after N.V. Sklifosovsky. Emergency medical care*. (In Russian)]. DOI: 10.23934/2223-9022-2020-9-3-468-483
  53. Williams R.T. Detoxication mechanisms in man. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1963;4(2):234–254. DOI:10.1002/cpt.196342234
  54. Kopelman H. et al. The Epping Jaundice. *Brit. Med.* 1966;1:514–516.
  55. Chowdhury U.K. et al., Groundwater arsenic contamination in Bangladesh and West Bengal, India. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108(5):393–397. DOI:10.1289/ehp.00108393
  56. Руководство по обеспечению качества питьевой воды — четвертое издание (Четвертое издание руководства ВОЗ по обеспечению качества питьевой воды, Женева, 2011). [Guidelines for ensuring the quality of drinking water-fourth edition (Fourth edition of the WHO guidelines for ensuring the quality of drinking water, Geneva, 2011). (in Russian)]

Поступила 18.05.2021

**Информация об авторах**

Сарманаев Салават Хамитович (Sarmanaev Salavat Khamitovich) — д-р мед. наук, профессор, заместитель руководителя Токсикологического центра ФМБА России

Симоненко Владимир Борисович (Simonenko Vladimir Borisovich) — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний ВМА им. С.М. Кирова (филиал, г. Москва) МО России, генерал-майор медицинской службы