

БИОМОДЕЛЬ ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЙ ФЕНИЛКАРБАМАТОМ

П.К. Потапов^{1,2,*}, Е.Б. Шустов¹, М.В. Мельникова¹, А.В. Бельская¹,
Е.А. Золотоверхая¹

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»,
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6ж

Острые интоксикации пестицидами, гербицидами и инсектицидами на основе ингибиторов холинэстераз составляют до 50% от госпитализаций по причине токсического отравления и приводят либо к продолжительной утрате трудоспособности, либо к инвалидности. Эти соединения преимущественно вызывают дисфункцию холинергической медиаторной системы, однако могут проявлять также нерцепторное действие. Последствиями тяжелых отравлений карбаматами могут быть патологические состояния, возникающие в отдаленном периоде интоксикации, — психоорганический синдром, астенические состояния, нейропатии. В литературе данные о профилактических или лечебных препаратах, препятствующих возникновению таких состояний, отсутствуют. Для разработки эффективных средств фармакологической коррекции необходимо создание адекватных биомоделей отдаленных последствий отравлений, вызванных карбаматами.

Ключевые слова: биомодель, отравления, фенилкарбамат, отдаленные последствия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: научное исследование проведено в рамках выполнения государственного задания ФМБА России № 388-00071-24-00 (код темы 64.004.24.800).

Для цитирования: Потапов П.К., Шустов Е.Б., Мельникова М.В., Бельская А.В., Золотоверхая Е.А. Биомодель отдаленных последствий острых отравлений фенилкарбаматом. *Биомедицина*. 2025;21(3): 63–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-63-67>

Поступила 17.04.2025

Принята после доработки 18.06.2025

Опубликована 10.09.2025

BIOMODELING REMOTE CONSEQUENCES OF ACUTE PHENYLCARBAMATE POISONING

Petr K. Potapov^{1,2,*}, Eugeny B. Shustov¹, Margarita V. Melnikova¹, Alisa V. Belskaya¹,
Ekaterina A. Zolotoverkhaia¹

¹ Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, Saint Petersburg, Bekhtereva Str., 1

² S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defence of Russia
194044, Russian Federation, Saint Petersburg, Akad. Lebedeva Str., 6Zh

Acute intoxications with pesticides, herbicides, and insecticides based on cholinesterase inhibitors account for up to 50% of hospitalizations due to toxic poisoning, leading to either long-term incapacitation or disability. These compounds predominantly cause dysfunction of the cholinergic mediator system, while exhibiting non-receptor effects. The consequences of severe carbamate poisoning can result in pathological

conditions that occur in the long-term period of intoxication, including psycho-organic syndrome, asthenic conditions, neuropathies. The current literature lacks data on preventive or therapeutic drugs to prevent the occurrence of such conditions. The development of effective means of pharmacological correction requires adequate biomodels for studying remote effects of carbamate poisoning.

Keywords: biomodel, poisoning, phenylcarbamate, long-term consequences

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the scientific research was conducted within the framework of the State assignment of the Federal Medical and Biological Agency of Russia No. 388-00071-24-00 (topic code 64.004.24.800).

For citation: Potapov P.K., Shustov E.B., Melnikova M.V., Belskaya A.V., Zolotoverkhaia E.A. Biomodeling Remote Consequences of Acute Phenylcarbamate Poisoning. *Journal Biomed.* 2025;21(3):63–67.

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-3-63-67>

Submitted 17.04.2025

Revised 18.06.2025

Published 10.09.2025

Введение

Карbamаты находят широкое применение при производстве лекарственных средств, а также в качестве пестицидов в сельском хозяйстве. Среди отравлений лекарственными препаратами карbamаты встречаются редко, однако среди интоксикаций пестицидами они встречаются с высокой частотой. По данным ВОЗ, за год в мире происходит около миллиона госпитализаций, вызванных непреднамеренным острым отравлением пестицидами.

Основной механизм токсического действия карbamатов — обратимое связывание холинэстераз (ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы), вследствие чего происходит ингибирование их активности, накопление ацетилхолина (АЦХ) в синапсах и гиперстимуляция мускариновых холинергических рецепторов [4]. Основными синдромами поражения нервной системы при острых отравлениях являются: различные расстройства сознания, нейровегетативные нарушения, двигательные нарушения, отек головного мозга, периферические невропатии [1]. В литературе описаны данные о последствиях отравлений карbamатами, возникающих в отдаленном периоде. Так, после тяжелого от-

равления фенилкарbamатом через 2 недели после интоксикации у крыс установлены изменения в состоянии системы антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов [2].

Отсутствие адекватных биологических моделей возникающих патологических состояний в отдаленном периоде после отравления нейротропными токсикантами замедляет процесс разработки эффективных средств фармакологической коррекции состояний, нередко приводящих к утрате дееспособности пострадавших.

Цель работы — исследование динамики показателей состояния организма животных, выживших после тяжелого острого отравления фенилкарbamатом, формирующих феномен отдаленных последствий.

Материалы и методы

В исследовании использовались здоровые нелинейные белые крысы-самцы массой тела на начало исследования 180–220 г, содержащиеся в стандартных условиях сертифицированного вивария. Животные были распределены на две группы: контрольную и опытную. Контрольная группа содержала 8 крыс-самцов, а опытная группа — 15.

Острое отравление вызывали однократным внутрибрюшинным введением полужетальной дозы (1,6 мг/кг) гидрохлорид замещенного 2[(диметиламино)метил]арил-диметилкарбамата (фенилкарбамата) [2], синтезированного в лаборатории синтеза лекарственных препаратов ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводили воду для инъекций.

Оценивалась динамика массы тела, потребления корма и воды, внешних признаков проявлений интоксикации. Когнитивные функции оценивали на 6–7 и 28–29 дни методом «Условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ)». Забор крови из подязычной вены осуществляли на 30-й день исследования. Общеклинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Advia 2120i фирмы “Siemens” (Германия). Определение основных показателей гемостаза в плазме крови производили на коагулометре CoaLab 1000 (Германия) с реактивами фирмы АО «Диакон ДС» (Россия).

Статистическая обработка полученных экспериментальных данных осуществлялась в программе Statistica v.10. Для оценки достоверности различий между группами для качественных признаков (летальность) применялся метод точной вероятности Фишера (различия в частотах выявления признака), при блочной количественной

оценке — непараметрический ранговый критерий Уайта, в остальных случаях — метод дисперсионного анализа (ANOVA). Различия группы считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$, тенденция к статистическим различиям выявлялась при уровне значимости $p < 0,1$.

Результаты и их обсуждение

Выполнено определение значений LD50 экспресс-методом по Прозоровскому [3]. Доза, вызывающая тяжелые острые отравления фенилкарбаматом, у крыс-самцов при внутрибрюшинном пути введения была равна 1,60 мг/кг.

Для животных с интоксикацией фенилкарбаматом специфические признаки острого отравления (судороги, мышечные подергивания, атаксия) отмечались у всех животных на протяжении 2–4 ч после интоксикации, после чего или наступала смерть животных, или к исходу первых суток их состояние нормализовывалось.

В острой постинтоксикационной фазе (1-я неделя) фенилкарбамат существенно замедлял рост массы тела животных, что является признаком его общетоксического действия. При анализе потребления корма и воды у животных установлено повышение их потребления под влиянием фенилкарбамата ($p < 0,05$).

Результаты оценки теста УРПИ представлены в табл. 1.

Таблица 1. Динамика показателей теста УРПИ при моделировании отдаленных последствий острых отравлений нейротоксикантами (доля в группе, %)

Table 1. Dynamics of the CPAR test indicators in modeling the remote consequences of acute poisoning with neurotoxicants (proportion in the group, %)

Группа / Показатель	Сохранение исходной УРПИ	Потребность в повторном обучении	Не воспроизводят УРПИ через 24 ч после обучения
Через 7–8 дней после острой интоксикации			
Контроль (n=8)	63	37	37
Фенилкарбамат (n=9)	11, $p=0,04$	88, $p=0,04$	88, $p=0,04$
Через 28–29 дней после острой интоксикации			
Контроль (n=8)	63	37	13
Фенилкарбамат (n=9)	44, $p=0,29$	55, $p=0,29$	67, $p=0,03$

Введение фенилкарбамата статистически достоверно снижало долю животных, сохранивших исходный памятный след от обучения как через 1 неделю после острой интоксикации, так и через 4 недели восстановительного периода. При этом повторное обучение у них не приводило к повышению способности воспроизведения памятного следа.

Результаты определения показателей клеточного состава крови животных и показателей гемостаза через 4 недели после тяжелого острого отравления фенилкарбаматом представлены в табл. 2.

После отравления фенилкарбаматом у выживших животных к концу формирования отдаленных последствий отмечается повышение гематокрита и соответствующего ему уровня гемоглобина, а также снижение абсолютного и относительного снижения количества моноцитов. Установлено, что фенилкар-

бамат в отдаленном периоде после острой интоксикации проявляет умеренное антикоагулянтное действие, увеличивая тромбиновое время свертывания крови.

Заключение

В результате проведенного экспериментального исследования было установлено, что в разработанной модели интоксикации карбаматом необходимо учитывать его нейротропное действие на процессы консолидации и воспроизведения памятного следа, а также системное действие на процессы кроветворения и гемостаза.

Разработанная биомодель может быть использована для поиска средств фармакологической коррекции отдаленных последствий, возникающих после острого отравления нейротропным токсикантом из группы карбаматов.

Таблица 2. Показатели клеточного состава крови животных и показатели гемостаза через 4 недели после острого отравления фенилкарбаматом (средние по группе, $M \pm m$)

Table 2. Blood cellular composition indices of animals and hemostasis indices four weeks after acute phenylcarbamate poisoning (average for the group, $M \pm m$)

Показатель	Контроль	Фенилкарбамат
Гемоглобин	15,1 $\pm$ 0,2	15,8 $\pm$ 0,2 (+5%, $p=0,03$)
Гематокрит	41,2 $\pm$ 0,5	43,3 $\pm$ 0,4 (+5%, $p=0,01$)
Моноциты	0,6 $\pm$ 0,1	0,4 $\pm$ 0,1 (-38%, $p=0,09$)
Объем ретикулоцита	71,0 $\pm$ 1,0	73,0 $\pm$ 1,0 (+3%, $p=0,05$)
Протромбиновое время, с	27,3 $\pm$ 0,5	28,9 $\pm$ 0,3 (+4%, $p=0,09$)
Тромбиновое время, с	26,3 $\pm$ 0,6	28,0 $\pm$ 0,5 (+6%, $p=0,04$)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Великородная Ю.И., Мамулайшвили Н.И., Почепцов А.Я. Нейротоксические эффекты в центральной нервной системе при хронической интоксикации фосфорорганическими соединениями (экспериментальное исследование). *Вестник ВолГМУ*. 2013;47(3):56–61. [Velikorodnaya Yu.I., Mamulajshvili N.I., Pocheptsov A.Ya. Nejrotoksicheskie efekty v central'noj nervnoj sisteme pri hronicheskoy intoksikacii fosfororganicheskimi soedineniyami (eksperimental'noe issledovanie) [Neurotoxic effects in the central nervous system in chronic intoxication with organophosphorus compounds (experimental study)]. *Vestnik VolGМУ* [Bulletin of VolGМУ]. 2013;47(3):56–61. (In Russian)].
2. Мелехова А.С., Бельская А.В., Зорина В.Н., Мельникова М.В., Кубарская Л.Г., Гайкова О.Н. Экспериментальная модель судорожного синдрома на основе фенилкарбамата. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2024;26(4):38–48. [Melekhova A.S., Belskaya A.V., Zorina V.N., Melnikova M.V., Kubarskaya L.G., Gaikova O.N. Eksperimental'naya model' sudorozhnogo sindroma na osnove fenilkarbamata [Experimental model of convulsive syndrome based on phenylcarbamate]. *Medicina ekstremal'nyh situacij* [Medicine of extreme situations]. 2024;26(4):38–48. (In Russian)]. DOI: 10.47183/mes.2024-26-4-38-48.
3. Прозоровский В.Б. *Практическое пособие по ускоренному определению средних эффективных доз*

и концентраций биологически активных веществ. Байкальск: Институт экологической токсикологии, 1994:46. [Prozorovskij V.B. *Prakticheskoe posobie po uskorennomu opredeleniyu srednih effektivnyh doz i koncentracij biologicheskii aktivnyh veshhestv* [A practical guide to the accelerated determination of average effective doses and concentrations of bi-

ologically active substances]. Baikal'sk: Institute of Ecological Toxicology Publ., 1994:46. (In Russian)]. 4. Darvesh S., Darvesh K.V., McDonald R.S., et al. Carbamates with differential mechanism of inhibition toward acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Journal of medicinal chemistry*. 2008;51(14):4200–4212. DOI: 10.1021/jm8002075.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Потапов Петр Кириллович*, к.м.н., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»; ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Petr K. Potapov*, Cand. Sci (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; S.M. Kirov Military Medical Academy of the Ministry of Defense of Russia;
e-mail: FORWARDspb@mail.ru

Шустов Евгений Борисович, д.м.н., проф., ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Evgeny B. Shustov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: shustov-msk@mail.ru

Мельникова Маргарита Викторовна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: melnikova.m.v@toxicology.ru

Margarita V. Melnikova, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: melnikova.m.v@toxicology.ru

Бельская Алиса Владимировна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Alisa V. Belskaya, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: belskayaalisa@gmail.com

Золотоверхая Екатерина Андреевна, ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова ФМБА России»;
e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru

Ekaterina A. Zolotoverkhaya, Golikov Research Clinical Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: e.zolotoverkhaja@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author