

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

EDN: <https://elibrary.ru/popqcx>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-10-689-693>

УДК 613;57.044

Коллектив авторов, 2022

Огудов А.С., Савченко О.А., Чуенко Н.Ф., Большаков В.С., Новикова И.И.

**К вопросу обоснования максимально разовой предельно допустимой концентрации пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны**

ФБУН «Новосибирский научно-исследовательский институт гигиены» Роспотребнадзора, ул. Пархоменко, 7, Новосибирск, 630108

Пентанатриевая соль диэтиленetriаминпентауксусной кислоты, широко используемая в химической промышленности в качестве инициатора процессов полимеризации, обладает большим спектром токсических свойств. Однако гигиенический норматив в воздухе рабочей зоны для данного вещества до настоящего времени установлен не был. Цель исследования — экспериментальное обоснование максимально разовой ПДК пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны.

Белые беспородные крысы-самцы массой 200–240 гр., пентанатриевая соль диэтиленetriаминпентауксусной кислоты, CAS № 140-01-2. Исследования проводились в соответствии с действующими нормативно-методическими и руководящими документами. Обследования экспериментальных животных осуществляли с помощью общепринятых и унифицированных методов. Статистическую обработку материалов исследования производили с помощью стандартных прикладных программ *Statistica 10.0*.

В ходе экспериментального исследования установлено, что среднесмертельная доза ( $DL_{50}$ ) вещества для белых крыс-самцов составляет  $1702,8 \pm 228$  мг/кг, порогом острого ингаляционного действия ( $Lim_{ac}$ ) является концентрация  $4,62 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup>, порогом раздражающего действия ( $Lim_{ir}$ ) — концентрация  $2,5 \pm 0,2$  мг/м<sup>3</sup>, зона раздражающего действия ( $Z_{ir}$ ) равна 2,9.

Научно обоснована и экспериментально доказана ПДК<sub>м.р.</sub> пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны, равная 0,7 мг/м<sup>3</sup>. Класс опасности 2, лимитирующий показатель вредности — раздражающее действие.

**Этика.** Материал статьи одобрен этическим комитетом при ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора (№ 2 от 14 января 2022 г.).

**Ключевые слова:** пентанатриевая соль диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПА); крысы-самцы; среднесмертельная доза ( $DL_{50}$ ); порог вредного действия ( $Lim_{ac}$ ); порог раздражающего действия ( $Lim_{ir}$ ); кожно-резорбтивное действие; максимально разовая ПДК в воздухе рабочей зоны

**Для цитирования:** Огудов А.С., Савченко О.А., Чуенко Н.Ф., Большаков В.С., Новикова И.И. К вопросу обоснования максимально разовой предельно допустимой концентрации пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(10): 689–693. <https://elibrary.ru/popqcx> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-10-689-693>

**Для корреспонденции:** Огудов Александр Степанович, зав. отделом токсикологии с санитарно-химической лабораторией, ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, канд. мед. наук. E-mail: [ogudov.tox@yandex.ru](mailto:ogudov.tox@yandex.ru)

**Участие авторов:**

Огудов А.С. — концепция и дизайн исследования, сбор данных, интерпретация результатов, литературный обзор, подготовка рукописи, редактирование и оформление рукописи;

Савченко О.А. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, литературный обзор, подготовка рукописи, редактирование и оформление рукописи;

Чуенко Н.Ф. — концепция и дизайн исследования, сбор данных, редактирование и оформление рукописи;

Большаков В.С. — концепция и дизайн исследования, сбор данных;

Новикова И.И. — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, литературный обзор, подготовка рукописи, редактирование и оформление рукописи.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 25.07.2022 / Дата принятия к печати: 19.10.2022 / Дата публикации: 25.11.2022

Aleksandr S. Ogudov, Oleg A. Savchenko, Natalya F. Chuenko, Vyacheslav S. Bolshakov, Irina I. Novikova

**On the issue of substantiating a high degree of one-time marginal probability of detecting pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid in the working area**

Novosibirsk Research Institute of Hygiene, 7, Parkhomenko St., Novosibirsk, 630108

Pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid, which is widely used in the chemical industry as an initiator of polymerization processes, has a wide range of toxic properties. However, the normative hygienic standard for the working area in the whole wide world has not yet been established.

Purpose of the study. Experimental substantiation of a large number of one-time MPC of pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid in the environment.

Pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid, CAS No. 140-01-2, outbred male rats weighing 200–240 g. Research in the field of the protection of animals used for scientific purposes (ETS N 123) is aimed at studying the protection of animals used for scientific purposes. Examinations of experimental studies on animals using generally accepted

and unified methods. Statistical processing of research materials was carried out using standard application programs Statistica 10.0.

The mean lethal dose of diethylenetriaminepentaacetic acid pentasodium salt ( $DL_{50}$ ) for male white rats is  $1702.8 \pm 228$  mg/kg, the acute inhalation action threshold ( $Lim_{ac}$ ) is the concentration of  $4.62 \pm 0.4$  mg/m<sup>3</sup>, the irritant action threshold ( $Lim_{ir}$ ) — concentration  $2.5 \pm 0.2$  mg/m<sup>3</sup>, irritating zone ( $Z_{ir}$ ) equals 2.9.

A high one-time maximum allowable concentration of the pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid in the environment, equal to  $0.7$  mg/m<sup>3</sup>, has been scientifically substantiated and experimentally found. Hazard class 2, limiting indicator of harmfulness — irritant effect.

**Restrictions.** The authors transfer the editors of the exclusive right to natural disasters (publications), other use of the materials of the articles without citing the authors for a specific publication is strictly prohibited.

**Ethics.** The material of the article was approved by the ethics committee at the Federal Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Hygiene" of Rospotrebnadzor (No. 2 of January 14, 2022).

**Keywords:** diethylenetriaminepentaacetic acid pentasodium salt; outbred male rats; average lethal dose ( $DL_{50}$ ); threshold of harmful action ( $Lim_{ac}$ ); threshold of irritant action ( $Lim_{ir}$ ); skin-resorptive effect; maximum one-time MPC in the working area

**For citation:** Ogudov A.S., Savchenko O.A., Chuenko N.F., Bolshakov V.S., Novikova I.I. On the issue of substantiating a high degree of one-time marginal probability of detecting pentasodium salt of diethylenetriaminepentaacetic acid in the working area. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(10): 689–693. <https://elibrary.ru/popqcx> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-10-689-693> (in Russian)

**For correspondence:** Ogudov Aleksandr Stepanovich, Head of the Department of Toxicology with a Sanitary and Chemical Laboratory, Novosibirsk Research Institute of Hygiene, Candidate of Sci. (Med.). E-mail: [ogudov.tox@yandex.ru](mailto:ogudov.tox@yandex.ru)

**Information about the authors:** Ogudov A.S. <https://orcid.org/0000-0001-8242-0321>  
Savchenko O.A. <https://orcid.org/0000-0002-7110-7871>  
Chuenko N.F. <https://orcid.org/0000-0002-1961-3486>  
Bolshakov V.S. <https://orcid.org/0000-0002-7313-7003>  
Novikova I.I. <https://orcid.org/0000-0003-1105-471X>

#### Contribution:

Ogudov A.S. — the concept and design of the study, data collection, interpretation of the results, literature review, preparation of the manuscript, editing and design of the manuscript;

Savchenko O.A. — the concept and design of the study, interpretation of the results, literature review, preparation of the manuscript, editing and design of the manuscript;

Chuenko N.F. — the concept and design of the study, data collection, editing and design of the manuscript;

Bolshakov V.S. — the concept and design of the study, data collection;

Novikova I.I. — the concept and design of the study, interpretation of the results, literature review, preparation of the manuscript, editing and design of the manuscript.

**Funding.** The study had no sponsorship.

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

Received: 27.05.2022 / Accepted: 19.10.2022 / Published: 25.11.2022

Предотвращение высокого риска здоровью работающих с пентанатриевой солью диэтиленetriаминпентауксусной кислоты (ДТПА-5Na) потребовало разработки гигиенического норматива содержания её аэрозоля в воздухе рабочей зоны<sup>1</sup>. По данным литературы, токсическое действие ДТПА-5Na на организм животных сходно с действием других производных карбоновых кислот [1]. Связывание 2, 3 и 4-валентных катионов в процессе их взаимодействия с организмом приводит к снижению химической активности, следствием которой являются нарушения ЦНС, печени, почек, кроветворной ткани и репродуктивных органов [2]. В проявлениях острой интоксикации ДТПА-5Na ключевое значение принадлежит общим реакциям — дегидратации и сгущению крови, при повторных воздействиях повреждения почечных клубочков и канальцев определяют характер нарушения почечных функций [3, 4]. При попадании в кровь ДТПА-5Na конкурирует за связывание металлов с различными биологическими лигандами, что создаёт риск ускорения элиминации из организма эндогенных микроэлементов, особенно цинка [5]. Следствием формирования цинк-дефицитного состояния являются врождённые дефекты развития [6, 7]. По экспериментально установленным величинам  $DL_{50}$  и  $CL_{50}$

<sup>1</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2 Об утверждении санитарных правил и норм. СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». М., 28.01.2021.

ДТПА-5Na относится к умеренно опасным веществам<sup>2</sup>. Но при этом, обладает выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки глаза и дыхательных путей<sup>3</sup>. Для обоснования ПДК<sub>м.р.</sub> в воздухе рабочей зоны соединения, обладающего совокупностью токсических и раздражающих свойств, актуальна программа исследования, включающая изучение пероральной токсичности с установлением  $DL_{50}$  ингаляционной токсичности с установлением  $Lim_{ac}$  по интегральным показателям, определение  $Lim_{ir}$  и  $Z_{ir}$ , изучение выраженности кожно-резорбтивного действия и риска формирования цинк-дефицитного состояния.

Цель исследования — экспериментальное обоснование максимально разовой ПДК пентанатриевой соли диэтиленetriаминпентауксусной кислоты в воздухе рабочей зоны.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими и руководящими документами<sup>4,5</sup> [8–11]. Объектом исследо-

<sup>2</sup> ГОСТ 12.1.007-76 «Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».

<sup>3</sup> Карта безопасности изделия DISSOLVINE D-40, Akzo Nobel Functional Chemicals bv., 2006/03/24.

<sup>4</sup> Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 4 ноября 1985 г. № 4000-85. М., 1985.

<sup>5</sup> Методические указания к постановке исследований для обо-

вания являлись белые беспородные крысы-самцы массой 200–240 гр. Всего использовано 150 особей (пероральная затравка — 30 особей, распределённые на 5 группы по 6 в каждой, ингаляционная затравка — 48, распределённых на 4 группы по 12 в каждой; изучение раздражающих свойств — 60, распределённых на 5 группы по 12 в каждой; изучение кожно-резорбтивного действия — 12, 2 группы по 6 в каждой). Исследования проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета ЕС 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей. В качестве испытуемого вещества использовали 40% раствор пента-натриевой соли диэтилентриаминпентауксусной кислоты, CAS № 140-01-2. Концентраций ДТПА-5Na в воздухе затравочных камер определяли газохроматографическим методом с масс-спектрометрическим детектированием («Хроматэк-Кристалл 5000», Россия). Выбор показателей функционального состояния организма подопытных животных осуществляли на основе информации о токсикодинамике ДТПА-5Na. При установлении  $Lim_{ac}$  основное значение придавали оценке интегральных показателей, отражающих гомеостатические функции почек [12–14]. Для определения содержания цинка в органах подопытных крыс использовали анализатор вольтамперометрический TA-Lab (Россия) [15]. При изучении раздражающих свойств ДТПА-5Na в условиях 4-часовой ингаляционной затравки, оценивали (ЧД) животных и паранекротические изменения в лёгких, количественные характеристики которых определяли на КФК-2 при зелёном светофильтре (546–550 нм). Клеточную реакцию лёгких на экспозицию ДТПА-5Na оценивали путём подсчёта общего количества клеток и от содержания эпителиальных клеток, макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов<sup>4</sup>. Кожно-резорбтивное действие ДТПА-5Na исследовали «пробирочным методом»<sup>3</sup> [9, 16, 17]. В соответствии с действующими методическими указаниями, проводили расчёт величины ПДК<sub>м.р.</sub> в воздухе рабочей зоны [11]. Статистическую обработку цифровых данных осуществляли с помощью стандартных прикладных программ *Statistica 10.0*. Достоверным считали различия при  $p < 0,05$ , когда вероятность различий составляет 95% и более.

При внутрижелудочном введении ДТПА-5Na в дозе 880 мг/кг гибели животных не наблюдалось, в дозе 1320 мг/кг — погибло 1 животное (или 16,7%), в дозе 2000 мг/кг — 4 животных (66,7%), в дозе 3000 мг/кг — 6 (100%). По результатам пробит-анализа,  $DL_{50}$  ДТПА-5Na для белых крыс составляет 1702,8±228 (мг/кг),  $DL_{16}$  1203,3 мг/кг,  $DL_{84}$  2409,5 мг/кг, угол наклона прямой «доза–ответ» 81,4° [18].

Для определения  $Lim_{ac}$  по интегральным показателям, испытано три уровня концентраций аэрозоля ДТПА-5Na: 1,46±0,2 мг/м<sup>3</sup> (1-я основная группа), 4,62±0,4 мг/м<sup>3</sup> (2-я основная группа), 13,4±0,7 мг/м<sup>3</sup> (2-я основная группа). В 1-й основной группе на 3-й день после затравки существенных сдвигов интегральных показателей не происходило. Экспозиция аэрозоля ДТПА-5Na на уровне 4,62±0,4 мг/м<sup>3</sup> вызывала снижение концентрации в крови крыс мочевины (в 2,0 раза,  $p < 0,01$ ), на уровне 13,4±0,7 мг/м<sup>3</sup> — увеличение содержания в крови креа-

снования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны, утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 4 апреля 1980 г. № 2163-80.

тина и в моче мочевины (соответственно, в 1,7 раза,  $p < 0,01$  и в 2,6 раза,  $p < 0,001$ ). Развитие вредного эффекта подтверждал выход за верхние пределы доверительных границ контроля ( $M \pm 2\sigma$ ) концентраций в крови креатинина у 83,3% крыс этой группы, концентраций в моче мочевины — у 100%. Возрастание других интегральных показателей — минутного диуреза (МД), концентрационного индекса креатинина (КЭК) и осмолярности плазмы крови у 33,3, 16,7 и 16,7% крыс, отражали формирование компенсаторно-приспособительных реакций организма. С учётом выхода за верхний предел доверительных границ контроля значений КЭК и МД у 16,7% животных 2-я основная группа, за нижний предел доверительных границ концентраций мочевины в крови у 16,7%,  $Lim_{ac}$  ДТПА-5Na по влиянию на клубочковую фильтрацию, воломорегулирующую функцию почек и процессы белкового обмена, близок к 4,62±0,4 мг/м<sup>3</sup>. На 14-й день, достоверное увеличение содержания в моче мочевины во 2-я основной группе (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ) и снижение содержания в моче креатинина (в 1,3 раза,  $p < 0,05$ ) в 3-я основной группе отражали стойкие нарушения процессов белкового обмена и риск истощения энергетических резервов организма [14, 17, 19]. Достоверных различий в величинах других интегральных показателей в основных и контрольной группах животных не обнаружено.

При определении  $Lim_{ir}$  и  $Z_{ir}$  аэрозоля ДТПА-5Na по результатам однократной ингаляционной затравки, испытано 4-е концентрации: 1,46±0,2 мг/м<sup>3</sup> (1-я основная группа), 4,62±0,4 мг/м<sup>3</sup> (2-я основная группа), 13,4±0,7 мг/м<sup>3</sup> (3-я основная группа) и 2,5±0,2 мг/м<sup>3</sup> (4-я основная группа). Экспозиция ДТПА-5Na на уровне 1,46±0,2 мг/м<sup>3</sup> не приводит к значимым изменениям ЧД у подопытных крыс, на уровне 2,5±0,2 мг/м<sup>3</sup> — вызывает достоверное увеличение ЧД на 3 и 4-й часы затравки (в 1,2 раза,  $p < 0,01$  и 1,1 раза,  $p < 0,05$ ). У крыс 2-й и 3-й основных групп ЧД достоверно возрастает на протяжении 2, 3 и 4 часа (в 1,4 раза,  $p < 0,001$ , 1,3 раза,  $p < 0,01$  и 1,2 раза,  $p < 0,01$ ). Вдыхание аэрозоля ДТПА-5Na в концентрациях 2,5±0,2, 4,62±0,4, 13,4±0,7 мг/м<sup>3</sup> приводит к снижению способности ткани легких фиксировать краситель [11]. Преобладание показателя «выведения» над показателем «накопления» красителя в лёгких подтверждает развитие паранекротических изменений. При вдыхании аэрозоля ДТПА-5Na в концентрации 1,46±0,2 мг/м<sup>3</sup>, среднее значение «коэффициента экстинкции» у крыс не отличалось от величины в контроле. Усиление клеточной реакции легких во 2-й основной группе проявлялось увеличением количества лейкоцитов и лимфоцитов на поверхности ткани легких (соответственно, 2,2 и 2,8 раза,  $p < 0,05$ ), в 3-й основной группе — соответственно в 2,7 и 3,4 раза ( $p < 0,05$ ). При вдыхании аэрозоля ДТПА-5Na в концентрации 1,46±0,2 и 2,5±0,2 мг/м<sup>3</sup> количественный состав популяции свободных клеток на поверхности ткани легких у животных не отличался от величин контроля.

По результатам «пробирочным метода», влияние 10-ти аппликаций ДТПА-5Na через 4-е часа после завершения теста выразилось в достоверном снижении вертикальной двигательной активности у крыс основной группы (в 3,4 раза,  $p < 0,005$ ). Кроме того, через 4 и 24 часа в основной группе обнаружено достоверное снижение содержания в крови тромбоцитов (в 1,2 и 1,7 раза,  $p < 0,05$ ). Значение относительной массы лёгких крыс основной группы достоверно превышало величину в контроле (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ).

Изучение риска развития цинк-дефицитного состояния показало, что экспозиция аэрозоля ДТПА-5Na на уровне  $13,4 \pm 0,7$  мг/м<sup>3</sup> сопровождается снижением содержания цинка в печени, почках, легких и селезенке крыс (в 1,2–1,4 раза,  $p < 0,01$ ), на уровне  $4,62 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup> — снижением уровня цинка только в селезенке (в 1,2 раза,  $p < 0,05$ ), на уровне  $1,46 \pm 0,2$  мг/м<sup>3</sup> — не создаёт риска формирования цинк-дефицитного состояния.

По установленной величине  $DL_{50}$  ДТПА-5Na относится к умеренно опасным веществам<sup>2</sup> [1, 6]. Обнаруженные при вскрытии животных основных групп полнокровие и дегенеративные изменения в печени и почках, признаки отека ткани лёгких и химического ожога пищеварительного тракта подтверждают общетоксическое и раздражающее действие вещества. В клинике острого перорального отравления преобладают признаки поражения пищеварительного тракта и органов дыхания, что характеризует коррозивное действие ДТПА-5Na. Результаты ингаляционных затравок свидетельствуют, что по мере увеличения экспозиции ДТПА-5Na, возрастает степень поражения слизистых оболочек дыхательных путей и ткани лёгких. В клинике ингаляционного отравления ДТПА-5Na диагностированы типичные симптомы поражения дыхательной системы, что отличает избирательно действующие раздражающие вещества [11].

По результатам обобщения отклонений интегральных показателей и морфологического состояния органов-мишеней у подопытных крыс при ингаляционном воздействии, порог острого действия ( $Lim_{ac}$ ) аэрозоля ДТПА-5Na близок к  $4,62 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup>. По результатам исследования ЧД, паранекротических изменений в ткани легких у подопытных крыс, порогом раздражающего действия ( $Lim_{ir}$ ) аэрозоля ДТПА-5Na является концентрация  $2,5 \pm 0,2$  мг/м<sup>3</sup>. Следовательно, зона раздражающего дей-

ствия равна 2,9, что позволяет отнести ДТПА-5Na к избирательно действующим раздражающим веществам. В соответствии с МУК [11], при отсутствии данных о  $Lim_{ir}$  для человека используется значение  $Lim_{ir}$  для крыс и вычисление величины ПДК проводится по формуле:

$$\lg \text{ПДК} = 0,11 \lg Cl_{50} + 0,65 \lg Lim_{ir} - 0,72 \lg Z_{ir} - 0,65 \text{ (мг/м}^3\text{)}.$$

Решение данного уравнения даёт величину:  $\text{ПДК}_{\text{кр.}} = 0,7$  (мг/м<sup>3</sup>).

Таким образом, научно обоснована и реализована программа исследований, включающая изучение пероральной токсичности с установлением  $DL_{50}$  ДТПА-5Na, ингаляционной токсичности с установлением  $Lim_{ac}$ , определение  $Lim_{ir}$  и  $Z_{ir}$ , оценку кожно-резорбтивного действия и риска избыточного выведения из организма эндогенного цинка [20].  $DL_{50}$  для белых крыс при внутрижелудочном введении ДТПА-5Na составляет  $1702,8 \pm 228$  мг/кг,  $DL_{16} = 1203,3$  мг/кг,  $DL_{84} = 2409,5$  мг/кг, угол наклона прямой «доза-ответ»  $81,4^\circ$ . Расчетный ОБУВ по величине  $DL_{50}$  составляет  $1,0$  мг/м<sup>3</sup>. Порогом острого ингаляционного общетоксического действия ( $Lim_{ac}$ ) аэрозоля ДТПА-5Na, по результатам обобщения изменений интегральных показателей, является концентрация  $4,62 \pm 0,4$  мг/м<sup>3</sup>. Порогом раздражающего действия ( $Lim_{ir}$ ) аэрозоля ДТПА-5Na при однократном ингаляционном воздействии служит концентрация  $2,5 \pm 0,2$  мг/м<sup>3</sup>. В качестве максимальной разовой ПДК аэрозоля ДТПА-5Na в воздухе рабочей зоны рекомендована концентрация  $0,7$  мг/м<sup>3</sup>, вычисленная по значениям  $CL_{50}$ ,  $Lim_{ac}$  и  $Lim_{ir}$  вещества, полученных в эксперименте. Класс опасности 2, лимитирующий показатель вредности — раздражающее действие.

### Список литературы

1. Tominaga T, Shimomura S, Tanosaki S, Kobayashi N, Ikeda T, Yamamoto T, et al. Effects of the chelating agent DTPA on naturally accumulating metals in the body. *Toxicology Letters*. 2021; 350: 283–91. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.08.001>
2. Arts J, Bade S, Badrinan M, Ball N, Hindle S. Should DTPA, an Aminocarboxylic acid (ethylenediamine-based) chelating agent, be considered a developmental toxicant? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018; 97: 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.019>
3. Yilmaz B, Terekeci H, Sandal S., Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21: 127–47. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>
4. Liu L., Pang X.L., Shang W.J., Xie H.C., Wang J.X., Feng G.W. Over-expressed microRNA-181a reduces glomerular sclerosis and renal tubular epithelial injury in rats with chronic kidney disease via down-regulation of the TLR/NF-κB pathway by binding to CRY1. *Molecular Medicine*. 2018; 24(1): 1–14 <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0045-2>
5. Mehrandish R., Rahimian A., Shahriary A. Heavy metals detoxification: A review of herbal compounds for chelation therapy in heavy metals toxicity. *Journal of Herbmед Pharmacology*. 2019; 8(2): 69–77. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.12>
6. Miccoli L., Ménétrier F., Laroche P., Grémy O. Chelation treatment by early inhalation of liquid aerosol DTPA for removing plutonium after rat lung contamination. *Radiation Research*. 2019; 192(6): 630–9. <https://doi.org/10.1667/RR15451.1>
7. Miller G., Poudel D., Klumpp J.A., Guilmette R.A., Melo D. Second-order kinetics of DTPA and plutonium in rat plasma. *Radiation Research*. 2018; 189(1): 64–7. <https://doi.org/10.1667/RR14852.1>
8. ГН 1.1.701-98. «Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов». М.; 1998.
9. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 14 апреля 1980 г. № 2166-80. <https://docs.cntd.ru/document/675400370>
10. Методические указания по изучению кожно-резорбтивного действия химических соединений при гигиеническом регламентировании их содержания в воде, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 1 апреля 1981 г. № 2377-81. <https://docs.cntd.ru/document/675400366>
11. Методические указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны, утв. утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 11 августа 1980 г. № 2196-80. <https://docs.cntd.ru/document/1200076305>
12. Трофимович Е.М., Айзман Р.И. Система метаболизма питьевой воды как методическая основа оценки её минерального состава. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(5): 555–562. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-555-562>
13. Трофимович Е.М., Недовесова С.А., Айзман Р.И. Экспериментальная гигиеническая оценка содержания кальция, маг-

- ния в питьевой воде и уровня её жёсткости. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(8): 811–19. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-811-819>
14. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: В 2 т., 2-е изд. Минск: Интерпрессервис; 2003.
  15. Методика выполнения измерений массовой концентрации цинка, кадмия, свинца и меди в пищевых продуктах, продовольственном сырье, кормах и продуктах их переработки методом инверсионной вольтамперометрии на анализаторах типа ТА». МУ 31-04/04 от 26.12.2003 г. <https://www.tomanalyt.ru/ru/methods/549-mu-31-04-04-opredelenie-tsinka-kadmiya-svintsa-i-medi-v-pishchevoy-produktsii/>
  16. Сперанский С.В. *Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента*. Новосибирск: Советский воин. 1975.
  17. Griffiths N.M., Van der Meeren A., Grémy O. Comparison of local and systemic DTPA treatment efficacy according to actinide physicochemical properties following lung or wound contamination in the rat. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 635792. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.635792>
  18. Лямец Л.Л., Евсеев А.В. Методика описательного статистического анализа номинальных признаков в выборках малого объема, полученных в результате фармакологических исследований. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2019; 18(2): 44–56. <https://doi.org/10.18286/1816-4501-2020-4-212-218>
  19. Grémy O., Miccoli L., Lelan F., Bohand S., Cherel M., Mougine-Degraef M. Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen. *Radiation Research*. 2018; 189(5): 477–89. <https://doi.org/10.1667/RR14968.1>
  20. Voicu V., Jiquidi M., Mircioiu C., Sandulovici R., Nicolescu A. Experimental Evaluation of <sup>65</sup>Zn Decorporation Kinetics Following Rapid and Delayed Zn-DTPA Interventions in Rats. Biphasic Compartmental and Square-Root Law Mathematical Modeling. *Pharmaceutics*. 2021; 13(11): 1830. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111830>

## References

1. Tominaga T., Shimomura S., Tanosaki S., Kobayashi N., Ikeda T., Yamamoto T., et al. Effects of the chelating agent DTPA on naturally accumulating metals in the body. *Toxicology Letters*. 2021; 350: 283–91. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.08.001>
2. Arts J., Bade S., Badrinan M., Ball N., Hindle S. Should DTPA, an Aminocarboxylic acid (ethylenediamine-based) chelating agent, be considered a developmental toxicant? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2018; 97: 197–208. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.06.019>
3. Yilmaz B., Terekci H., Sandal S., Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21: 127–47. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09521-z>
4. Liu L., Pang X.L., Shang W.J., Xie H.C., Wang J.X., Feng G.W. Over-expressed microRNA-181a reduces glomerular sclerosis and renal tubular epithelial injury in rats with chronic kidney disease via down-regulation of the TLR/NF-κB pathway by binding to CRY1. *Molecular Medicine*. 2018; 24(1): 1–14. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0045-2>
5. Mehrendish R., Rahimian A., Shahriary A. Heavy metals detoxification: A review of herbal compounds for chelation therapy in heavy metals toxicity. *Journal of Hermed Pharmacology*. 2019; 8(2): 69–77. <https://doi.org/10.15171/jhp.2019.12>
6. Miccoli L., Ménétrier F., Laroche P., Grémy O. Chelation treatment by early inhalation of liquid aerosol DTPA for removing plutonium after rat lung contamination. *Radiation Research*. 2019; 192(6): 630–9. <https://doi.org/10.1667/RR15451.1>
7. Miller G., Poudel D., Klumpp J.A., Guilmette R.A., Melo D. Second-order kinetics of DTPA and plutonium in rat plasma. *Radiation Research*. 2018; 189(1): 64–7. <https://doi.org/10.1667/RR14852.1>
8. GN 1.1.701-98. Hygienic criteria to justify the need to develop MPC and SHEL (ODU) of harmful substances in the air of the working area, atmospheric air in populated areas, water of water bodies. Moscow; 1998 (in Russian).
9. Guidelines for the use of behavioral reactions of animals in toxicological studies for the purposes of hygienic regulation, approved. Deputy Chief State Sanitary Doctor of the USSR April 14, 1980. No. 2166-80. <https://docs.cntd.ru/document/675400370> (in Russian).
10. Guidelines for the study of the skin-resorptive action of chemical compounds in the hygienic regulation of their content in water, approved. Deputy Chief State Sanitary Doctor of the USSR April 1, 1981 No. 2377-81. <https://docs.cntd.ru/document/675400366> (in Russian).
11. Guidelines for the formulation of studies on the study of irritating properties and the justification of the maximum permissible concentrations of selectively active irritants in the air of the working area, approved. approved Deputy Chief State Sanitary Doctor of the USSR August 11, 1980 No. 2196-80. <https://docs.cntd.ru/document/1200076305> (in Russian).
12. Trofimovich E.M., Ajzman R.I. The system of drinking water metabolism as a methodological basis for assessing its mineral composition. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(5): 555–62. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-555-562> (in Russian).
13. Trofimovich E.M., Nedovesova S.A., Ajzman R.I. Experimental hygienic assessment of the content of calcium, magnesium in drinking water and the level of its hardness. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(8): 811–19. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-811-819> (in Russian).
14. Kamyshnikov V.S. Clinical and biochemical laboratory diagnostics: Handbook: In 2 volumes — 2<sup>nd</sup> ed. Minsk: Interpresservis. 2003 (in Russian).
15. Methodology for measuring the mass concentration of zinc, cadmium, lead and copper in food products, food raw materials, feed and products of their processing by stripping voltammetry on analyzers of the TA type. МУ 31-04/04 from 26.12.2003. <https://www.tomanalyt.ru/ru/methods/549-mu-31-04-04-opredelenie-tsinka-kadmiya-svintsa-i-medi-v-pishchevoy-produktsii/> (in Russian).
16. Speransky S.V. Determination of the summation-threshold index (STP) for various forms of toxicological experiment. Novosibirsk: Sovetskij voin; 1975 (in Russian).
17. Griffiths N.M., Van der Meeren A., Grémy O. Comparison of local and systemic DTPA treatment efficacy according to actinide physicochemical properties following lung or wound contamination in the rat. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 635792. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.635792>
18. Ljamec L.L., Evseev A.V. A technique for descriptive statistical analysis of nominal traits in small samples obtained from pharmacological studies. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii*. 2019; 18(2): 44–56. <https://doi.org/10.18286/1816-4501-2020-4-212-218> (in Russian).
19. Grémy O., Miccoli L., Lelan F., Bohand S., Cherel M., Mougine-Degraef M. Delivery of DTPA through liposomes as a good strategy for enhancing plutonium decorporation regardless of treatment regimen. *Radiation Research*. 2018; 189(5): 477–89. <https://doi.org/10.1667/RR14968.1>
20. Voicu V., Jiquidi M., Mircioiu C., Sandulovici R., Nicolescu A. Experimental Evaluation of <sup>65</sup>Zn Decorporation Kinetics Following Rapid and Delayed Zn-DTPA Interventions in Rats. Biphasic Compartmental and Square-Root Law Mathematical Modeling. *Pharmaceutics*. 2021; 13(11): 1830. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111830>