

EDN: <https://elibrary.ru/edpulo>

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746>

УДК 613.6:615.917

Уколов А.И., Радилов А.С., 2022

Уколов А.И., Радилов А.С.

О развитии идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ (дискуссия)

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, г.п. Кузьмоловский, корп. № 93, Ленинградская область, 188663

Актуальность рассмотрения проблем и перспектив биологического контроля производственного воздействия вредных веществ связана с необходимостью формирования научных, методических и организационных основ для его включения в систему социально-гигиенического мониторинга Российской Федерации.

Цель исследования — обоснование необходимости разработки и внедрения в систему санитарно-эпидемиологического нормирования Российской Федерации методических рекомендаций по разработке и валидации хроматографических методик для биологического контроля производственного воздействия вредных веществ.

В качестве материалов для подготовки статьи использованы опубликованные результаты исследований отдела токсикологии ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, выполненных под руководством авторов, кроме того, сделан ряд новых дополнений к токсикокинетическим уравнениям, в частности впервые предложен способ вычисления коэффициента материальной кумуляции ($K_{m, cum}$).

Ключевые слова: биологический контроль; гигиенические нормативы; токсикокинетика

Для цитирования: Уколов А.И., Радилов А.С. Обоснование необходимости развития идей биологического контроля производственного воздействия вредных химических веществ. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(11): 740–746. <https://elibrary.ru/edpulo> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746>

Для корреспонденции: Уколов Антон Игоревич, зам. зав. отд. токсикологии ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России, канд. хим. наук. E-mail: ukolov.ai@gpech.ru

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 01.12.2022 / *Дата принятия к печати:* 08.12.2022 / *Дата публикации:* 12.12.2022

Anton I. Ukolov, Andrey S. Radilov

On the Development of Ideas for Biological Control of Occupational Exposure to Harmful Chemicals (discussion)

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Kuz'molovsky settlement, Vsevolozhsk District, Leningrad Region, 188663

The relevance of considering the problems and prospects of biological control is associated with the need to form scientific, methodological and organizational foundations for the inclusion of biological control of industrial exposure to harmful chemicals in the system of social and hygienic monitoring to ensure the chemical safety of the Russian Federation.

The purpose of the work is to substantiate the need to develop and implement methodological recommendations for the development and validation of chromatographic methods for biological control of industrial exposure to harmful substances with the system of sanitary and epidemiological regulation of the Russian Federation.

The published results of works in the department of toxicology of the "Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology", carried out under the guidance of the authors, were used, and a number of new additions to the toxicokinetic equations were made, in particular, a method for calculating the material cumulation coefficient ($K_{m, cum}$) was proposed for the first time.

Keywords: biological control; exposure limits; toxicokinetics

For citation: Ukolov A.I., Radilov A.S. On the Development of Ideas for Biological Control of Occupational Exposure to Harmful Chemicals. *Med. truda i prom. ekol.* 2022; 62(11): 740–746. <https://elibrary.ru/edpulo> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-11-740-746> (in Russian)

For correspondence: Ukolov Anton Igorevich, deputy head of toxicological department, Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Dr. of Sci. (Chem.). E-mail: ukolov.ai@gpech.ru

Information about the authors: Ukolov A.I. <https://orcid.org/0000-0002-2911-1260>

Radilov A.S. <https://orcid.org/0000-0003-0776-7434>

Funding. The study had no funding.

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

Received: 01.12.2022 / *Accepted:* 08.12.2022 / *Published:* 12.12.2022

Введение. Становление и развитие промышленной токсикологии в России тесно связано с Институтом гигиены труда и профзаболеваний (ныне — ФГБУН Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова), созданным в 1922 г. для защиты рабочих и служащих от вредных воздействий [1].

Н.С. Правдин, сотрудник НИИ медицины труда, считал, что одной из основных задач промышленной токсикологии является «гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в объектах производственной среды

и биосредах» [2]. Однако в настоящее время в социально-гигиеническом мониторинге и производственном контроле вторая часть объектов для нормирования содержания вредных веществ незаслуженно опускается. Данные о качественном и количественном содержании в биологических средах и субстратах организма индивидуума маркеров экспозиции исследуемых химических веществ, характеризующих контакт с ними в объектах среды обитания, являются одним из важнейших инструментов определения характера и степени фактического нарушения индивиду-

ального и популяционного здоровья. Именно биологический контроль является надёжной основой формирования доказательной базы причинения вреда здоровью негативным воздействием химических факторов.

Научные основы биологического контроля в России заложены И.В. Саноцким с соавт. и оформлены в виде методических рекомендаций 1990 г. [3], в которых указано, что сравнение результатов биологического контроля с рекомендованными предельными величинами соответствующего показателя позволяет выявлять отдельных лиц или группы работающих, подвергающихся повышенной опасности и нуждающихся в принятии необходимых мер по предупреждению неблагоприятных эффектов.

Становление методологии биологического контроля (в иностранной литературе чаще используется термин «биомониторинг») имеет обширную историю: впервые концентрации свинца в крови рабочих были измерены в 1927 г. [4]. Отечественная промышленная токсикология не отставала от зарубежной, а работы, выполненные Ленинградской школой токсикологов под руководством Н.В. Лазарева (участвовавшего в создании специальной токсикологической лаборатории на базе Ленинградского института гигиены труда и профзаболеваний (ныне — ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека Федерального медико-биологического агентства»)), по изучению закономерностей токсикокинетики в организме, явились предтечей современного биомониторинга и позволили сформулировать его основные критерии (биологические индексы экспозиции — БИЭ), сделать первые попытки выявления корреляций между уровнем воздействия промышленных веществ и их содержанием в биологических средах организма. Благодаря этим исследованиям, в гигиену было введено новое понятие — максимально допустимая биологическая доза, которая впоследствии получила название предельно допустимая биологическая концентрация — БПДК [5].

В настоящее время, наиболее широко биомониторинг вредных веществ (ПАУ, галогенуглеводороды, фосфорорганические соединения, токсичные металлы, асбест, кремний, бериллий, твёрдые частицы и пр.) применяется в США, ФРГ и Франции где приняты и обоснованы основные количественные характеристики, используемые при биомониторинге — «*Biological Exposure Indices*» в США [6], «*Biologische Arbeitstoftoleranzwerte*» в ФРГ, во Франции — ориентировочные максимально допустимые концентрации (ОМДК, ТМРС — *Tentative Maximum Permissible Concentration*) [7].

Разработка новых методов идентификации и количественной оценки факторов окружающей среды, в том числе скрининговых и методов биомониторинга является актуальной задачей (А.Ю. Попова с соавт. [8]). Однако до сих пор, в Российской Федерации, при множестве регламентированных веществ в воздухе рабочей зоны (3085 ПДК_{р.з.} и ОБУВ_{р.з.} по состоянию на 2022 г.), имеется недостаток информации о поступлении, распределении, биотрансформации, накоплении и выведении химического вещества, необходимой для разработки методов биологического контроля. Так, анализ сведений об аттестованных методиках измерений (ФГИС «Аршин») показывает практически полное отсутствие методик измерений вредных веществ в биологических средах. Всего во ФГИС зарегистрировано более 43 000 методик, однако только 21 методика предназначена для мочи и 14 для крови. Таким образом, для разработки методов биологическо-

го контроля приоритетных токсикантов потребуется ещё много усилий со стороны специалистов в области аналитической и профилактической токсикологии, гигиены, медицины труда, что возможно только при значительной конъюгации усилий [9].

При всей полноте и обоснованности, методические рекомендации [3], оставили «за скобками» неклинические, экспериментальные исследования на животных моделях, отдавая им роль вспомогательных: «в исследованиях по обоснованию БПДК экспериментам на животных отводится вспомогательная роль» (п. 6.5), поэтому создание научно обоснованных методических рекомендаций по разработке и валидации методик биологического контроля производственного воздействия вредных веществ послужит цели формирования ориентиров для решения междисциплинарной задачи биологического контроля, а также развитию идей, заложенных в методических рекомендациях [3].

Обсуждение. Накопленная сумма технологий физико-химических методов исследований биологических образцов достигла необходимого уровня для масштабного внедрения биологического контроля, сформирован необходимый «инструментарий» для обнаружения биомаркеров экспозиции и эффекта (безэталонная идентификация и метаболическое профилирование). При оценке санитарно-гигиенической ситуации и формировании доказательной базы негативного влияния факторов среды обитания на человека используются субклеточные технологии, включая протеомный и метаболомный анализ. Это позволяет получать «отпечатки» экспозиции, отражающие метаболическое состояние организма, и понимать патогенез развития нарушений здоровья под воздействием определённых веществ или агентов [10].

Интеграция методов биологического контроля в исследования по обоснованию гигиенических нормативов не только обеспечит минимизацию материальных и трудовых затрат, но и позволит получать новые знания о патогенезе токсического процесса, путях биотрансформации, а также указывать направления создания средств профилактики и лечения отравлений [11].

Областью применения методик биологического контроля являются органические и элементоорганические соединения, определение, которых невозможно при анализе элементного состава биологического образца (эмиссионными и абсорбционными спектральными методами). Однако чёткой границы между этими классами соединений не может быть установлено. Поскольку, некоторые неорганические (не содержащие атома углерода в молекуле) соединения, например, гидроксид аммиака (NH_2OH), образуют множество биологически активных продуктов конденсации с альдегидами и кетонами в биологических средах (реакция Шиффа) [12], а их определение методами спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой или другими характерными для неорганических соединений — невозможно в биологических образцах (элементный состав NH_3O — не отличается от биогенного фона).

При выборе физико-химического метода большое значение имеет стоимость оборудования и оснащённость химико-токсикологических лабораторий. Предпочтительней использовать газовую хроматографию не с масс-селективными детекторами (пламенно-ионизационными, пламенно-фотометрическими, термоионными и пр.). Применение масс-селективного детектора требует специальных оснований, при этом предпочтительным является

использование одноквадропольных модификации, затем трехквадропольных и только в крайних случаях — методов масс-спектрометрии высокого разрешения (временноразрешенные, орбитальные ионные ловушки, ион-циклотронного резонанса, секторные с двойной фокусировкой). Для систем жидкостной хроматографии следует применять аналогичный подход.

Возможный подход к интеграции работ по разработке методов биологического контроля в процесс токсикометрии при обосновании ПДК_{р.з.} приведены в **таблице 1**.

Расчётные методы валидации методик измерений, вычисления токсикокинетических параметров и их масштабирования имеют ряд особенностей и нововведений по сравнению с классической клинической фармакокинетикой: для оценки абсорбции токсодозы вещества при ингаляционном поступлении целесообразно ввести расчётную величину — кажущуюся константу абсорбции ($k_{абс}$, ч⁻¹). Для экспериментальной оценки этого параметра требуется специальный подход.

Алгоритм моделирования токсикокинетических параметров исследуемого вещества для валидации методики биологического контроля расчётным способом основан на измерении параметров $C_{макс}$, $t_{1/2}$, AUC , k_{12} , k_{21} , k_a (**табл. 2**) в эксперименте на животных, масштабирование этих параметров и математическое моделирование зависимости концентраций вещества от времени в биосредах человека при различных токсодозах [13].

Масштабированная токсикокинетическая модель позволяет экстраполировать оценку концентраций веществ в биосредах на многократное интермиттирующее ингаляционное поступление, учитывая режим работы персонала, например, в допустимых условиях труда: 8-часовая смена, 5 дней в неделю, с двумя выходными при постоянной среднесменной концентрации: экспозиция 0,5 ПДК_{р.з.} в течение 8 часов (токсодоза 2 мг·ч/м³). Наиболее приемлемыми являются физиологически-обоснованные модели масштабирования (см. работы *Voxenbaum H.* [14] и *Жердева В.П.* с соавт. [15]).

Ожидаемые изменения концентраций токсиканта в организме при такой модели приведены на **рисунке 1**. Предварительное моделирование, до проведения клинико-гигиенической апробации, позволяет оценить приемлемость достигнутых метрологических характеристик методики измерений.

Использованная токсикокинетически-обоснованная модель позволяет оценить коэффициенты материальной кумуляции ($K_{м.кум}$, уравнение 10) нерадиоактивных вредных веществ — долю предыдущей поступившей дозы, которая остаётся во всех компартаментах организма, а не только в крови, на момент поступления следующей.

Оценка токсикокинетических параметров возможна множеством различных способов, поэтому чтобы не вводить дополнительные ограничения, но сформировать ориентиры, целесообразно использовать в качестве рекомендуемых ряд уравнений (**табл. 2**):

Примеры вычисления токсикокинетических параметров для фосфорорганических пестицидов и летучих соединений приведены в работе [16].

Второй неотъемлемой частью многообразия биомаркеров, являются биомаркеры эффекта, выявление которых происходит в ходе метаболического профилирования образцов. Результатом такого профилирования является сравнительная оценка значимых изменений в содержании компонентов естественного метаболического профиля в экспериментальных группах по сравнению с контрольной. Методология метаболического профилирования должна задействовать широко представленные в токсикологических лабораториях средства измерений, например, газовые хроматомасс-спектрометры с одним квадрупольным масс-анализатором [17]. Оценка порогов низкомолекулярных биомаркеров эффекта соответствует общепринятой: изменения должны достоверно ($p < 0,05$) отличаться от контроля и выходить за пределы 2σ физиологических колебаний биомаркера для данного вида животных в данное время года, при

Таблица 1 / Table 1

Основные этапы химико-аналитического сопровождения токсикометрии вредных веществ для целей производственного и биологического контроля
The main stages of chemical-analytical support of toxicometry of harmful substances for the purposes of industrial and biological control

№ этапа	Этап исследований (на примере разработки ПДК _{р.з.})	Этап химико-аналитического сопровождения
1.	Подготовительный этап	Разработка проекта методики измерения вещества в воздухе для обеспечения ингаляционных экспериментов
2.	Определение DL_{50} в/в, CL_{50} , lim_{ac} (в соотв. с МР 2163-80)	Определение биомаркеров экспозиции и эффекта в крови, моче, органах и тканях.
3.	Определение $C_{макс}$, $t_{1/2}$, AUC , k_{12} , k_{21} , k_d	Разработка проекта методики измерений вещества и/или метаболитов для обеспечения токсикокинетических экспериментов
4.	Определение кумулятивных свойств	Определение коэффициента материальной кумуляции расчётным и экспериментальным способом
5.	Определение МНК, lim_{ch}	Определение биомаркеров экспозиции и эффекта в крови, моче, органах и тканях. Определение порогов для биомаркеров
6.	Валидация методик измерений на уровне рекомендуемого ОБУВ/ПДК	Уточнение метрологических параметров методики измерения вещества в воздухе. Метрологическая аттестация
		Валидация методики биологического контроля расчётным и экспериментальным способом

Таблица 2 / Table 2

Рекомендуемые уравнения для оценки токсикокинетических параметров
Recommended toxicokinetic equations

Параметр, модель	Уравнение	№ ур-ия
Концентрация в крови в момент времени t, нг/мл		
1-кам. модель	$C_t = C_0 \frac{k_{абс'}}{k_{абс'} - k_e} (e^{-k_a t} - e^{-k_{абс'} t})$	(1)
2-кам. модель	$C_t = C_0 (1 - e^{-k_{абс'} t}) (P_f e^{-k_a t} - (1 - P_f) e^{-k_{\beta} t})$	(2)
Концентрация в крови в момент времени t_1 (начало рабочей смены):		
1-кам. модель	$C_{н.смен.} = C_0 \frac{k_{абс'}}{k_{абс'} - k_e} (e^{-k_a 24} - e^{-k_{абс'} 24})$	(3)
2-кам. модель	$C_{н.смен.} = C_0 (1 - e^{-k_{абс'} 24}) (P_f e^{-k_a 24} - (1 - P_f) e^{-k_{\beta} 24})$	(4)
Концентрация в крови в момент времени t_2 (конец 8 ч рабочей смены):		
1-кам. модель	$C_{к.смен.} = C_0 \frac{k_{абс'}}{k_{абс'} - k_e} (e^{-k_a 8} - e^{-k_{абс'} 8}) + C_{н.смен.}$	(5)
2-кам. модель	$C_{к.смен.} = C_0 (1 - e^{-k_{абс'} 8}) (P_f e^{-k_a 8} - (1 - P_f) e^{-k_{\beta} 8}) + C_{н.смен.}$	(6)
Концентрация в крови в момент времени t_3 (конец 5 д. рабочей недели):		
1-кам. модель	$C_{к.нед.} = C_0 \frac{k_{абс'}}{k_{абс'} - k_a} (e^{-k_a(t+t_{мин})} - e^{-k_{абс'}(t+t_{мин})})$	(7)
2-кам. модель	$C_{к.нед.} = C_0 (1 - e^{-k_{абс'}(t+t_{мин})}) (P_f e^{-k_a(t+t_{мин})} - (1 - P_f) e^{-k_{\beta}(t+t_{мин})})$	(8)
Отношение концентраций или количеств вещества в крови и депо, эквивалент константы кумуляции		
2-кам. модель	$\frac{AUC_{депо}}{AUC_{кровь}} = \frac{Ak_{21}}{Bk_{21}} \sim C_{депо} = C_{кровь} \frac{Ak_{21}}{Bk_{21}}$	(9)
Коэффициент материальной кумуляции		
2-кам. модель	$K_{м.сут} = \frac{C_{н.смен.} (P_f + (1 - P_f) \frac{Ak_{21}}{Bk_{21}}) Vd_1 + Vd_2}{C_t}$	(10)

Примечание: $C_{н.смен.}$ — концентрация вещества в крови перед началом смены; $C_{к.смен.}$ — концентрация вещества в крови в конце смены; $C_{н.нед.}$ — концентрация вещества в крови перед началом рабочей недели; $t_{мин}$ — кажущееся время, соответствующее достижению $C_{мин}$; $K_{м.сут}$ — коэффициент материальной кумуляции; C_t — токсодоза в мг×ч/м³; A и B — предэкспоненциальные параметры в двухкамерной модели, равные кажущимся начальным концентрациям вещества в первом и втором компартменте; C_t — концентрация ксенобиотика в крови в момент времени t , нг/мл; $AUC_{кровь}$ — площадь под кинетической кривой «концентрация–время» (от нуля до бесконечности) в крови, нг/мл×мин; $AUC_{депо}$ — площадь под кинетической кривой «концентрация–время» (от нуля до бесконечности) во втором компартменте, нг/мл×мин; C_0 — кажущаяся начальная концентрация ксенобиотика, нг/мл; P_f — доля длительности быстрой фазы (альфа фазы); k_a — константа элиминации в быстрой фазе (альфа фазе) или константа элиминации при однофазном выведении, мин⁻¹; k_{β} — константа элиминации в медленной фазе (бета фазе), мин⁻¹; $k_{абс'}$ — кажущаяся константа абсорбции, мин⁻¹.

Note: $C_{н.смен.}$ — the concentration of the substance in the blood before the start of the shift; $C_{к.смен.}$ — the concentration of the substance in the blood at the end of the shift; $C_{н.нед.}$ — the concentration of the substance in the blood before the start of the working week; $t_{мин}$ is the apparent time corresponding to the achievement of $C_{мин}$; $K_{м.сут}$ — coefficient of material cumulation; C_t — toxodose in mg×h/m³; A and B — pre-exponential parameters in the two-chamber model, equal to the apparent initial concentrations of the substance in the first and second compartments; C_t — the concentration of xenobiotic in the blood at time t , ng/ml; $AUC_{кровь}$ — area under the kinetic curve "concentration-time" (from zero to infinity) in the blood, ng/ml×min; $AUC_{депо}$ — area under the kinetic curve "concentration-time" (from zero to infinity) in the second compartment, ng/ml×min; C_0 — apparent initial concentration of the xenobiotic, ng/ml; P_f — proportion of the duration of the fast phase (alpha phase); k_a — elimination constant in the fast phase (alpha phase) or elimination constant in single-phase elimination, min⁻¹; k_{β} — the elimination constant in the slow phase (beta phase), min⁻¹; $k_{абс'}$ — the apparent absorption constant, min⁻¹.

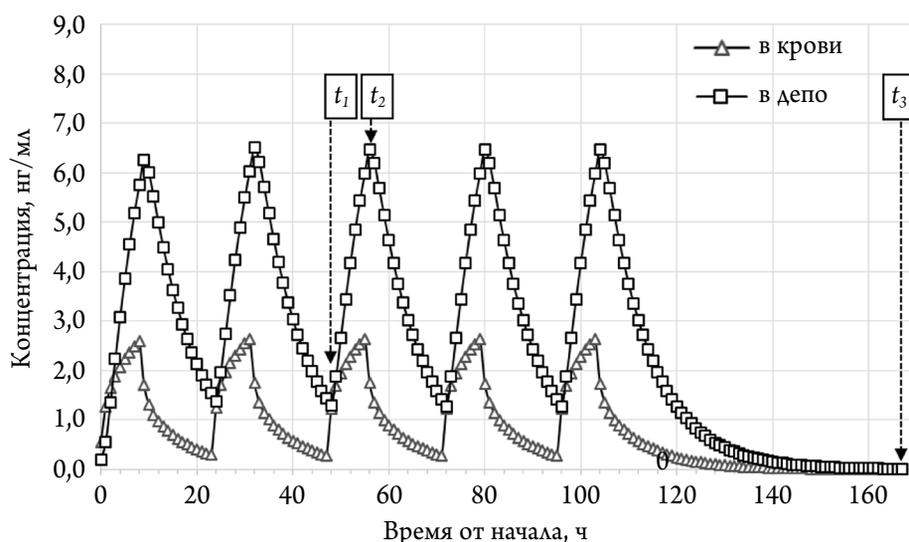


Рис. 1. Ожидаемые изменения концентраций токсиканта в организме в течение рабочей недели (по результатам математического моделирования)
Fig. 1. Changes in toxicant concentrations in the body during the working week

этом пороговую концентрацию биомаркера целесообразно определять с использованием коэффициентов Стьюдента [18].

Примеры исследований по обнаружению и идентификации биомаркеров экспозиции и эффекта для биологического контроля приведены в работах [19–22].

Внедрение биологического контроля позволит усовершенствовать производственный контроль и оценку риска в социально-гигиеническом мониторинге, оценивать реальную нагрузку на организм и повысит эффективность планирования мероприятий, направленных на обеспечение здоровья работающего населения.

Однако, биологический контроль в рамках социально-гигиенического мониторинга возможен только после клинико-гигиенической апробации методик, в ходе которой необходимо принимать во внимание комбинированное действие химических веществ, в том числе применяемых лекарственных препаратов.

Создание научно обоснованных методических рекомендаций по разработке и валидации методик для биологического контроля производственного воздействия вредных веществ, на наш взгляд, позволит конъюгировать усилия специалистов по аналитической и профилактической токсикологии, сформировать единый подход к биологическому контролю, минимизировать затраты на разработку химико-аналитического обеспечения и развить идеи, заложенные И.В. Саноцким в методических рекомендациях [3].

Кроме того, разработка методов биологического контроля открывает возможность установления биологических ПДК, которые являются связующим звеном между производственным контролем и контролем атмосферного воздуха населённых мест, что позволит существенно рас-

ширить возможности социально-гигиенического мониторинга в Российской Федерации [23]¹.

Выводы:

1. В дополнение к биологическому контролю воздействия неорганических соединений необходимо развивать подходы к биологическому контролю органических и элементоорганических соединений.

2. Преимуществами хроматографии (газовой или жидкостной) — наиболее подходящей универсальной платформы для биологического контроля воздействия органических и элементоорганических соединений, являются возможность определения ксенобиотиков и эндогенных соединений в биологических средах, значительное упрощение исследований и безталонное (нецелевое) обнаружение и идентификация неизвестных химических факторов.

3. Виды биомаркеров эффекта, измеряемых в зависимости от величины действующей концентрации (дозы) и продолжительности воздействия вещества, при обосновании гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны, целесообразно дополнить низкомолекулярными компонентами метаболических профилей биологических образцов. Для выявления пороговых величин биомаркеров экспозиции необходима оценка токсикокинетических параметров.

4. Методические рекомендации по разработке и валидации хроматографических методик для биологического контроля производственного воздействия вредных веществ позволяют создать методики измерений, отвечающие требованиям чувствительности, пригодные для проведения клинико-гигиенической апробации.

¹ Ткачева Т.А. Биомаркеры экспозиции и эффекта в системе гигиенического нормирования и оценки риска воздействия вредных веществ: дис. ... докт. мед. наук: 14.00.50. Москва; 2005.

Список литературы

1. Саноцкий И.В. Некоторые итоги и перспективы развития общей и промышленной токсикологии в институте медицины труда РАМН. *Мед. труда и пром. экол.* 2008; 6: 29–33.
 2. Измеров Н.Ф. *Гигиена труда*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
 3. Биологический контроль производственного воздействия вредных веществ: Метод, рекомендации № S205-90. Сост. И.В. Саноцкий, И.П. Уланова, Г.Г. Авилова, Т.А. Ткачева и др. М.; 1990.

4. Aitio A. *Biological monitoring and biomarkers (Chapter 4). Handbook on the Toxicology of Metals*. New York: Academic Press/Elsevier; 2007: 65–78.
5. 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. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2005; 4: 1101–07.
6. *Workplace exposure standards and biological exposure indices 10th edition*. New Zealand: 2018.
7. Луковникова Л.В., Зацепин Э.П., Яцеленко Ю.В. Значение биомониторинга для улучшения диагностики химического воздействия и повышения качества жизни населения *Здоровье населения и качество жизни: электронный сборник материалов IX Всероссийской с международным участием научно-практической конференции*. Под ред. з.д.н. РФ, проф. В.С. Лучкевича. СПб., 2022. Часть 1.
8. Попова А.Ю., Зайцева Н.В., Кузьмин С.В., Май И.В. Приоритеты научной поддержки деятельности санитарно-эпидемиологической службы в области гигиены: поиск ответов на известные угрозы и новые вызовы. *Анализ риска здоровью*. 2021; 1: 4–14.
9. Радиллов А.С., Уколов А.И. Токсикометабомика — интеграция профилактической и аналитической токсикологии. *Токс. вестн.* 2022; 5: 286–96.
10. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Жданова-Заплевичко И.Г., Пережогин А.Н., Клейн С.В. Оценка аэрогенного воздействия приоритетных химических факторов на здоровье детского населения в зоне влияния предприятий по производству алюминия. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(1): 68–75.
11. Уколов А.И., Радиллов А.С. Методология определения биомаркеров органических соединений с использованием хроматомасс-спектрометрии. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2018; 20(3): 439–50.
12. Уколов А.И., Радиллов А.С. Токсикометабомика гидроксисламина. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; S1: 74–82.
13. Уколов А.И., Сорокоумов П.Н., Радиллов А.С. Определение токсикокинетических параметров вредных химических соединений для повышения эффективности биомониторинга. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2019; S1: 83–94.
14. Boxenbaum H. Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation of data to benzodiazepines and phenytoin. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1980; 8: 165–76.
15. Жердев В.П., Бойко С.С., Шевченко Р.В., Бочков П.О., Грибакина О.Г., Раскин С.Ю. Роль исследований межвидовых особенностей фармакокинетики в создании новых пептидных лекарственных средств. *Фармакокинетика и Фармакодинамика*. 2018; (1): 3–23.
16. Уколов А.И., Кессених Е.Д., Радиллов А.С., Гончаров Н.В. Токсикометабомика: поиск маркеров хронического воздействия низких концентраций алифатических углеводородов. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2017; 53(1): 24–32.
17. Уколов А.И. Масс-спектрометрия низкого разрешения в метаболическом профилировании биологических образцов. Совершенствование метода. *Токс. вестн.* 2022; 3: 139–48.
18. Кудченко С.А. *Основы токсикологии*. Изд-во: Фолиант, 2004, 570 с.
19. Уколов А.И., Шачнева М.Д., Радиллов А.С. Идентификация биомаркеров экспозиции и эффекта 1,4-дихлоргексафторбутена-2. *Токс. вестн.* 2019; 4: 23–31.
20. Уколов А.И., Мигаловская Е.Д., Радиллов А.С. Хроматомасс-спектрометрическое исследование плазмы крови крыс, подвергавшихся воздействию алифатических углеводородов с числом атомов углерода от 1 до 5. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2015; 16: 329–34.
21. Уколов А.И., Мигаловская Е.Д., Радиллов А.С. Хроматомасс-спектрометрическое исследование биологических образцов крыс, подвергавшихся воздействию алифатических углеводородов с числом атомов углерода от 6 до 10. *Биомедицинский журнал Medline.ru*. 2015; 16: 335–43.
22. Уколов А.И., Кессених Е.Д., Орлова Т.И., Савельева Е.И., Радиллов А.С., Гончаров Н.В. Влияние хронического ингаляционного воздействия малых доз алифатических углеводородов С6-С10 на метаболические профили головного мозга и печени крыс. *Токс. вестн.* 2017; 3: 31–41.
23. Уколов А.И., Уколова Е.С., Савельева Е.И., Радиллов А.С., Систематический токсиколого-аналитический скрининг биологических образцов методом газовой хромато-масс-спектрометрии. Апробация метода идентификации токсичных органических соединений. *Токс. вестн.* 2014; 2: 39–45.

References

1. Sanotsky I.V. Some results and prospects for the development of general and industrial toxicology at the Institute of Occupational Medicine of the Russian Academy of Medical Sciences. *Med. truda i prom. ekol.* 2008; 6: 29–33 (in Russian).
2. Izmerov N.F. *Occupational health*. Moscow: Geotar-Media; 2008 (in Russian)
3. Biological control of industrial exposure to harmful substances: Method guidance No. 5205-90. I.V. Sanotsky, I.P. Ulanova, G.G. Avilova, T.A. Tkacheva and others. M., 1990 (in Russian).
4. Aitio A. *Biological monitoring and biomarkers (Chapter 4). Handbook on the Toxicology of Metals*. New York: Academic Press/Elsevier; 2007: 65–78.
5. Sidorin G.I., Frolova A.D., Lukovnikova L.V., Dyakova L.I., Skhodkina N.I. Ideas of N.V. Lazarev and his school in the development of modern toxicology. *Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya*. 2005; 4: 1101–7 (in Russian).
6. *Workplace exposure standards and biological exposure indices 10th edition*. New Zealand: 2018.
7. Lukovnikova L.V., Zatsepin E.P., Yatselenko Yu.V. *The value of biomonitoring for improving the diagnosis of chemical exposure and improving the quality of life of the population Health of the population and quality of life: an electronic collection of materials of the IX All-Russian scientific and practical conference with international participation*. Ed. by Ph.D. RF, prof. V.S. Luchkevich. St. Petersburg, 2022. Part 1 (in Russian).
8. Popova A.Yu., Kuzmin S.V., Zaitseva N.V., May I.V. Priorities in scientific support provided for hygienic activities accomplished by a sanitary and epidemiologic service: how to face known threats and new challenges. *Анализ риска здоровью*. 2021; 1: 4–14.
9. Radilov A.S., Ukolov A.I. Toxicometabolomics — integration of preventive and analytical toxicology. *Toksikologicheskii vestnik*. 2022; 5: 286–9 (in Russian).
10. Zaitseva N.V., Zemlianova M.A., Koldibekova Yu.V., Zhdanova-Zaplevichko I.G., Perezhogin A.N., Kleyn S.V. Evaluation of the aerogenic impact of priority chemical factors on the health of the child population in the zone of the exposure of aluminum enterprises. *Gigiena i sanitariya*. 2019; 98(1): 68–75 (in Russian).
11. Ukolov A.I., Radilov A.S. Methodology for the determination of biomarkers of organic compounds using chromatography-mass spectrometry. *Meditsina ehkstremal'nykh situatsij*. 2018; 20(3): 439–50 (in Russian).
12. Ukolov A.I., Radilov A.S. Toxicometabolomics of hydroxylamine. *Meditsina ehkstremal'nykh situatsij*. 2019; 21(1): 184–92 (in Russian).
13. Ukolov A.I., Sorokoumov P.N., Radilov A.S. Determination of toxicokinetic parameters of harmful chemical compounds to improve the efficiency of biomonitoring. *Meditsina ehkstremal'nykh situatsij*. 2019; S1: 83–94 (in Russian).
14. Boxenbaum H. Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow, and antipyrine intrinsic clearance: extrapolation

- of data to benzodiazepines and phenytoin. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 1980; 8: 165–76.
15. Zherdev V.P., Boyko S.S., Shevchenko R.V., Bochkov P.O., Gribakina O.V., Raskin S.Yu. The role of studies of interspecies differences pharmacokinetics in the creation of new peptide drugs. *Farmakokinetika i Farmakodinamika.* 2018; 1: 3–23 (in Russian).
 16. Ukolov A.I., Kessenikh E.D., Radilov A.S., Goncharov N.V. Toxicometabolomics: Identification of markers of chronic exposure to low doses of aliphatic hydrocarbons. *J. Evol. Biochem. Phys.* 2017; 53(1): 25–36
 17. Ukolov A.I. Low resolution mass spectrometry in metabolic profiling of biological samples. Improvement of the method. *Toksikologicheskii vestnik.* 2022; 3: 139–48 (in Russian).
 18. Kutsenko S.A. *Fundamentals of Toxicology.* Publisher: Foliant, Year of publication: 2004, ISBN: 5-93929-092-2 (in Russian).
 19. Ukolov A.I., Shachneva M.D., Radilov A.S. identification of biomarkers of exposure and effect of 1,4-dichlorohexafluorobutene-2. *Toksikologicheskii vestnik.* 2019; 4(157): 23–31 (in Russian).
 20. Ukolov A.I., Migalovskaya E.D., Radilov A.S. Chromatomass-spectrometric study of blood plasma of rats exposed to aliphatic hydrocarbons with the number of carbon atoms from 1 to 5. *Biomedicinskii zhurnal Medline.ru.* 2015; 16: 329–34 (in Russian).
 21. Ukolov A.I., Migalovskaya E.D., Radilov A.S. Chromatomass-spectrometric study of biological samples of rats exposed to aliphatic hydrocarbons with the number of carbon atoms from 6 to 10. *Biomedicinskii zhurnal Medline.ru.* 2015; 16: 335–43 (in Russian).
 22. Ukolov A.I., Kessenikh E.D., Orlova T.I., Savelyeva E.I., Radilov A.S., Goncharov N.V. The effect of chronic inhalation exposure to small doses of aliphatic hydrocarbons C6–C10 on the metabolic profiles of the brain and liver of rats. *Toksikologicheskii vestnik.* 2017; 3: 31–41 (in Russian).
 23. Ukolov A.I., Ukolova E.S., Savelyeva E.I., Radilov A.S. Systematic toxicological and analytical screening of biological samples by gas chromatography-mass spectrometry. Approbation of the method of identification of toxic organic compounds. *Toksikologicheskii vestnik.* 2014; 2: 39–45 (in Russian).
-