
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКВИВАЛЕНТ ИНГАЛЯЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ ВЫСОКОТОКСИЧНЫХ ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

В.Ю. Шипков

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии и профпатологии»
Федерального медико-биологического агентства, г. Волгоград

Предложен эффективный способ прогнозирования некоторых токсикологических параметров высокотоксичных фосфорорганических соединений. Наличие данного способа позволяет без проведения ингаляционного эксперимента выявить наиболее чувствительные виды теплокровных животных, оценить степень острого воздействия данной группы ядов на человека и оптимизировать обоснование аварийных нормативов.

Ключевые слова: прогнозирование, холинэстеразы, ингибиторы, чувствительность животных.

The effective way of forecasting of some toxicological parameters of highly toxic organophosphorus compounds is offered. Availability of this way enables without direct inhalation experiment to reveal the most sensitive species of warm-blooded animals, to appreciate a degree of human acute exposure of the given group of poisons and to optimize emergency exposure limits background.

Keywords: prognoses, cholinesterases, inhibitors, sensitivity of animals.

Согласно международной Конвенции [1] участие нашей страны в программе по уничтожению запасов химического оружия, включая такие высокоопасные и чрезвычайно токсичные вещества, как зарин, зоман и Vx, обусловили активизацию работ по обеспечению безопасности людей, как работающих на объектах по уничтожению, так и населения, проживающего в местах их размещения.

В рамках этой программы были разработаны и введены в действие методические указания по обоснованию временных гигиенических нормативов для аварийных ситуаций – аварийные пределы воздействия (АПВ) [2].

Общеизвестно, что наиболее вероятным и опасным для здоровья путем проникновения ядов в организм при возможных нарушениях технологических процессов и возможных авариях является ингаляционный путь воздействия. В этой связи, преобладающим направлением в «аварийном» гигиеническом нормировании является обоснование АПВ в воздухе рабочей зоны (АПВрз) для лиц, работающих на соответствующих производствах или участвующих в ли-

квидации последствий возможных аварий, и АПВ для атмосферного воздуха (АПВав), обеспечивающие относительную безопасность населения, проживающего в зоне защитных мероприятий [2].

В соответствии с концепцией АПВ в их основу положен принцип пороговости. При этом необходимые токсиметрические параметры, в частности, для зарина, зомана и Vx, устанавливаются в эксперименте на наиболее чувствительных видах животных, а затем результаты токсикологических опытов экстраполируются на человека.

Необходимость экстраполяции диктуется объективными причинами. Но очевидно, что этот процесс невозможен без ряда допущений, которые в итоге являются источниками неопределенности [3]. Одно из таких допущений, широко используемое в практике гигиенического нормирования, – наибольшая восприимчивость человека к яду. Хотя это положение для многих веществ не всегда применимо, для фосфорорганических соединений (ФОС) оно достаточно значимо. Например, выявлено, что для соедине-

ний с ярко выраженным действием на центральную нервную систему (ЦНС), таких как ДФФ, зарин и др., чувствительность возрастает от видов с менее организованной ЦНС к высшим животным [4]. Вместе с тем, только степенью развитости ЦНС трудно объяснить вариабельность реакции организма на контакт с органофосфатами в пределах одного вида (половая, возрастная, индивидуальная чувствительность). К примеру, в процессе изучения ингаляционного воздействия зарина отмечалось 30-кратное колебание чувствительности человека [5].

Разумеется, реакция организма на действие ксенобиотика складывается из множества факторов: строение молекулы вещества, его физико-химические свойства, особенности проникновения и распределения в организме, структура и аффинность органов и систем-мишеней, сбалансированность ферментов и их активность, характер метаболизма и специфика выведения яда из организма и ряд прочих факторов. В частности, есть свидетельства о присутствии специфического фермента, катализирующего расщепление зарина у крыс, – зариназы и его отсутствии у других видов животных, наличии либо отсутствии конкурентов холинэстераз арилэстеразы и карбоксилэстеразы [4, 6].

Тем не менее, при остром кратковременном воздействии названных супертоксикантов определяющим механизмом отравления является их способность при попадании в организм, благодаря высокому значению константы сродства, весьма быстро и избирательно ингибировать истинную и ложную холинэстеразы [6]. При этом изменение активности специфических ферментов достаточно хорошо регистрируется приборами в ходе биохимических и других методов анализа. Это свойство ФОС широко используется исследователями для характеристики степени отравления организма подопытных животных данной группой отравляющих веществ. В частности, в основу АПВ в качестве опорного показателя при экспериментальном обосновании гигиенических нормативов зарина, зомана и Vx легли величины порога специфического действия, а именно, 25%-ное угнетение активности ацетилхолинэстеразы у наиболее чувствительного вида животных [7].

Использование этого показателя в качестве опорного вовсе не означает, что игнорируются другие составляющие их токсического действия. Но на начальной стадии острого воздействия, особенно при ингаляционном поступлении этих токсикантов в организм, данный механизм является преобладающим и наиболее чувствительным. Другие же проявления интоксикации на начальной фазе отравления являются в той или иной мере производными антихолинэстеразного эффекта органофосфатов и имеют достаточную количественную корреляцию со степенью ингибирования маркерных ферментов, обусловленную токсикодинамическими и токсикокинетическими характеристиками яда и биологическими особенностями объекта (животного или человека).

Выявление особо восприимчивых к действию данной группы ядов видов животных, особенно при ингаляционном пути поступления в организм, сопряжено с рядом трудностей. Наиболее приближенным по токсикокинетическим характеристикам является способ имитации ингаляционного воздействия внутривенным введением изучаемых веществ в организм подопытных животных. Именно таким образом удалось установить более высокую (в 5 раз) по сравнению с крысами чувствительность собак к действию ФОС [7]. Но прогностическая эффективность этого метода ограничивается рядом обстоятельств.

Во-первых, проведение подобных исследований на животных со средними и крупными размерами таких, как козы, овцы, свиньи, лошади, крупный рогатый скот, практически невозможно не только из-за технической сложности работы с ними, но и высокой стоимости подобных экспериментов. Для получения же репрезентативной выборки необходимо вовлечение в исследования достаточного количества объектов. Потребность же в них очевидна, ибо находящиеся в зоне возможного химического заражения домашние животные неизбежно будут подвергаться химическому воздействию ядов. Возможность подобного развития событий документально отражена в самом понятии зоны поражения [8]. Не исключено, что чувствительность к ядам, в частности, крупного рогатого

скота может быть выше, чем у собак и, возможно, человека.

Во-вторых, аварийные пределы воздействия устанавливаются для человека. Наличие же соответствующих опорных токсикометрических параметров для разных категорий людей позволило бы уменьшить степень допущений в процессе экстраполяции и более точно и обоснованно устанавливать необходимые гигиенические регламенты.

В этой связи была сделана попытка разработать доступный и относительно легко реализуемый способ получения необходимых токсикометрических параметров, эквивалентных данным, полученным в результате ингаляционного эксперимента. В основу разработки положена излагаемая ниже аргументация.

Несмотря на вариабельность клинических симптомов отравления для различных фосфорорганических ядов, ведущим механизмом токсического действия, особенно при краткосрочном остром отравлении, считается угнетение холинэстераз крови [6, 7, 9]. При этом ингибирующий эффект развивается как результат непосредственного воздействия ФОС на соответствующие центры неспецифической холинэстеразы и ацетилхолинэстеразы (соответственно, ХЭ, АХЭ) и пропорционального их блокирования. При этом АХЭ, локализованная преимущественно на мембранах эритроцитов, является более чувствительной к ингибирующему воздействию данной группы супертоксикантов, чем ХЭ, циркулирующая в плазме крови. Этот процесс инактивации энзима имеет выраженную зависимость от количества молекул токсина, проникшего в организм с вдыхаемым воздухом, то есть его так называемой ингаляционной дозы.

В ходе изучения токсического действия таких веществ, как зарин, зоман и Vx, выявлено, что их особенностью является практически беспрепятственное проникновение из воздушной среды через легочные мембраны в кровь биологического объекта. При этом молекулы отравляющего вещества, соприкасаясь в легочных альвеолах с кровью, непосредственно воздействуют, в частности, на эритроцитарные мембраны и образуют довольно прочные и стойкие свя-

зи с локализованными на них молекулами АХЭ. Далее с током крови они распространяются по организму, вызывая соответствующий токсический эффект.

Эти особенности токсиконетики ФОС позволяют с достаточной степенью приближенности к реальным условиям интоксикации организма перенести процесс ингибирования из условий *in vivo* в условия *in vitro*. При этом механизм связывания яда со специфическими энзимами идентичен, результаты ингибирования *in vitro* эквивалентны наблюдающимся при ингаляционном воздействии яда на живой организм как количественно, так и качественно, и, следовательно, их трактовка будет однозначной. Подобное взаимодействие протекает и при внутреннем введении токсиканта в кровь подопытного животного. В наших исследованиях непосредственный контакт ингибитора с активными центрами холинэстераз перенесен из кровеносных сосудов в стеклянные.

Суть предлагаемого метода заключается в том, что предварительно, используя либо цельную кровь лабораторного животного, принадлежащего к интересующему исследователя виду, либо специальным образом приготовленные препараты эритроцитов, определяется степень ингибирования маркерных ферментов в зависимости от количества воздействующего яда. При этом, исследователь, проводя анализ в указанных условиях *in vitro*, имеет возможность путем точного дозирования яда в реакционной смеси получать количественный ответ соответствующего изменения степени ингибирования фермента, а по полученным экспериментальным точкам, в частности, методом корреляционного и регрессионного анализа составлять уравнения зависимости «концентрация (доза)–эффект». Полученные уравнения могут описывать изменения степени ингибирующего эффекта как для отдельных особей, так и для группы наблюдаемых животных, а численные значения его коэффициентов *a* и *b* будут иметь индивидуальный и, видимо, стабильный характер.

Разумеется, это утверждение не окончательное и вероятно в процессе набора достаточного количества экспериментальных данных допустима его корректировка. Однако для под-

тверждения данного вывода имеются весомые аргументы. Известно, что количество активных центров в молекуле фермента, локализованного на мембране эритроцита, его белковая составляющая, пространственная конфигурация и структура детерминируется генетически [10–12]. Следовательно, активность эстераз, особенности их взаимодействия с ядом и кинетика их ингибирования носит не только индивидуальный характер, но и будет иметь выраженные видовые особенности [13, 14].

В качестве примера целесообразно привести результаты определения степени ингибирования активности АХЭ при взаимодействии различных количеств зарина, зомана и Vx с кровью беспородных крыс-самок и выведенные на основе экспериментальных данных уравнения регрессии [15]:

Зарин

$$(KM) \lg \mathcal{E} = 4,9982 + 0,9839 \lg CI \quad n = 25 \quad r = 0,743$$

$$(MX) \lg \mathcal{E} = 4,9282 + 0,9441 \lg CI \quad n = 24 \quad r = 0,812$$

Зоман

$$(MX) \lg \mathcal{E} = 5,6284 + 1,0399 \lg CI \quad n = 8 \quad r = 0,829$$

Vx

$$(KM) \lg \mathcal{E} = 5,5766 + 0,7073 \lg CI \quad n = 11 \quad r = 0,935$$

$$(MX) \lg \mathcal{E} = 4,8597 + 0,5558 \lg CI \quad n = 12 \quad r = 0,843,$$

– где МХ – активность фермента определялась общепринятым методом Хестрина;

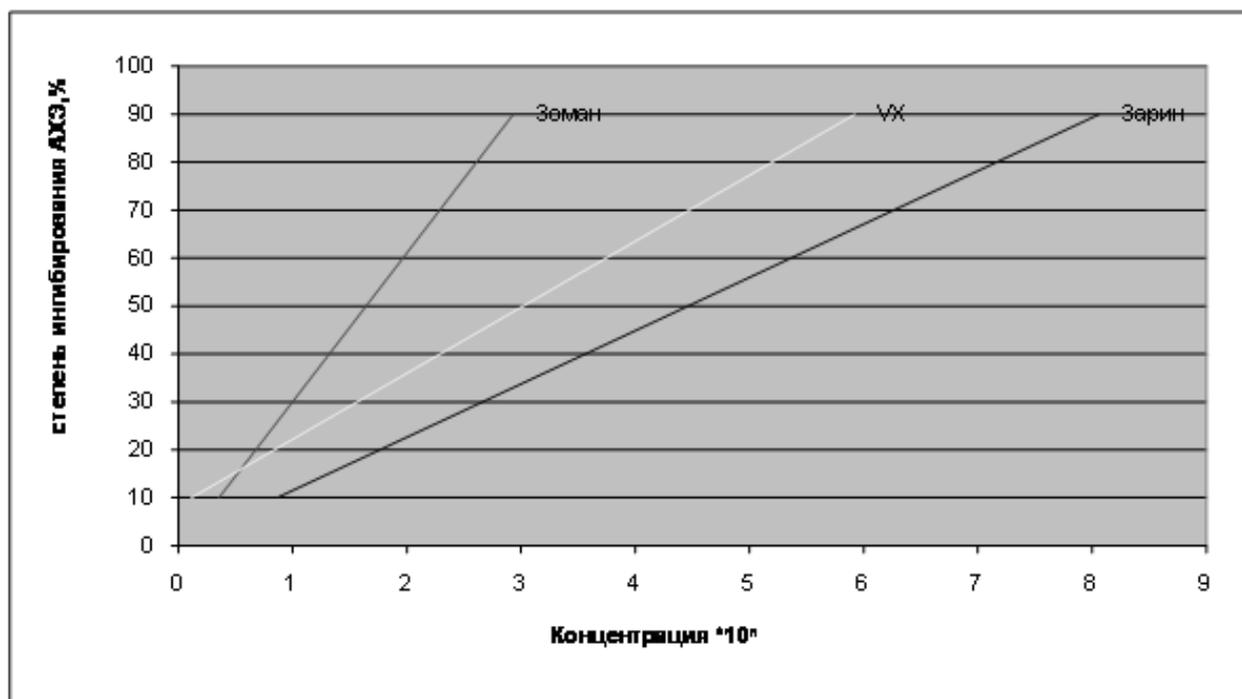
– КМ – для определения активности АХЭ использовался разработанный автором кинетический метод (авторское свидетельство на изобретение № 324704);

– Э – степень (эффект) ингибирования АХЭ, %;

– CI – количество ингибитора в крови, мг/мл.

Полученные уравнения в данном случае хорошо аппроксимировались степенной функцией $y = a \cdot x^b$. Разумеется, подобная математическая зависимость – не аксиома. Генетическая детерминированность строения активных центров холинэстераз и видовые особенности их взаимодействия с заринем, зоманом и Vx будут не только определять адекватность описания их подобными или иными математическими функциями, но и обуславливать довольно строгую индивидуальность численных значений коэффициентов выводимых уравнений (рисунок).

Кроме того, строение молекулы ингибитора оказывает влияние на характер контакта с маркерными ферментами, в частности, с АХЭ. Данные зависимости «концентрация–эффект», по-



Масштабированные линии регрессии ингибирования АХЭ крыс-самок отравляющими веществами

лученные в условиях *in vitro* и выраженные в виде графиков, демонстрируют неодинаковость взаимодействия обсуждаемых веществ с АХЭ крови крыс-самок. Для большей наглядности графики представлены в линейной системе координат в виде прямых линий. Если прямые для зарина и зомана вследствие близости их токсичности находятся в одной области графика, то вследствие значительно большей токсичности Vx линия регрессии была смещена на два порядка по оси абсцисс, а на графике порядок (n·10) опущен. Все остальные масштабы сохранены.

Расположение линий регрессии на графике показывает различия в динамике ингибирования испытуемыми веществами ацетилхолинэстеразы. Так, соизмеримое увеличение содержания зомана в крови вызывает более весомый прирост эффекта торможения активности фермента по сравнению с заринном и тем более Vx. Например, для перехода от 10%-ного подавления активности энзима до 90%-ного эффекта потребовалось увеличение концентрации зомана в реакционной смеси в 8,77, а Vx – в 22,37 раз. Весьма вероятно, что характер взаимодействия фермента с токсином будет идентичным при контакте с ядом в реальных условиях.

Особенности токсикокинетики изучаемых ФОС позволяют предполагать, что механизмы ингибирования ими маркерных ферментов, протекающие как при непосредственном воздействии яда на носители фермента – эритроциты, так и в целостном организме при вдыхании его паров, являются практически идентичными и характеризуют начальный период острой интоксикации. Следовательно, параметры токсичности, полученные в условиях *in vitro* при непосредственном контакте носителей ферментов с их фосфорорганическими ингибиторами, являются биологически эквивалентными реальным и соответствуют таковым, полученным при использовании в качестве тест-объекта целостного организма. В этой связи они получили термин «биологический эквивалент» (БЭ).

Далее, для количественной характеристики ингаляционного отравления организма были использованы параметры, включенные в фор-

мулу расчета ингаляционной дозы (Di) Флюри [16]:

$$D_i = VCT/G \text{ (мг/кг)},$$

где Di – количество вещества, попавшего в организм, мг; C – содержание токсиканта в окружающей среде, мг/м³; T – длительность воздействия яда, мин; V – минутный объем дыхания, м³/мин; G – масса тела, кг.

Данная формула показывает, что степень отравления организма есть результирующая величина концентрации яда в окружающей среде, длительности его воздействия и степени поглощения яда организмом, в частности кровью, из вдыхаемого воздуха.

Но, несмотря на универсальность формулы Флюри, она учитывает лишь внешние параметры ингаляционного воздействия и оставляет без внимания внутреннюю качественную и количественную составляющую отравления, то есть не связывает напрямую степень ингибирования маркерных ферментов с количеством токсиканта в организме биологического объекта. Это обстоятельство побудило автора внести в нее ряд существенных преобразований. Главной особенностью явилось введение в нее основополагающего параметра – биологического эквивалента, полученного в условиях *in vitro*, характеризующего количественную и качественную тождественность отравления организма. Этот параметр устанавливается исключительно экспериментальным путем и несет в себе видовую, половую и индивидуальную информацию об отношении биологической мишени тест-объекта к отравляющему веществу.

Кроме того, существенным фактором ингаляционного отравления является скорость поступления ксенобиотика во внутреннюю среду организма и распределение в нем. Эти процессы напрямую связаны с особенностями дыхания и гемодинамики организма. Поэтому модифицированная формула была дополнена аллометрическими уравнениями зависимости объема крови и минутного объема дыхания от массы тела [17]. Данные уравнения выведены авторами на основе многочисленных наблюдений и замеров и имеют высокий коэффициент корреляции.

Вследствие проведенных изменений формула приобрела следующий вид:

$$C(\text{мг}/\text{м}^3) = \frac{65,6 \cdot \text{Мт}^{1,02} \cdot \text{СJ} \cdot 10^6}{379 \cdot \text{Мт}^{0,80} \cdot \text{T} \cdot \text{K}},$$

где C ($\text{мг}/\text{м}^3$) – эффективная концентрация яда в воздухе; Мт – масса тела, кг; СJ – эффективная концентрация яда в крови, $\text{мг}/\text{мл}$ – биологический эквивалент; T – длительность воздействия, мин; K – поправочный коэффициент (является производной величиной, зависимой от сроков контакта с ядом).

Необходимость введения поправочного коэффициента обусловлена следующими обстоятельствами:

– зарин, зоман и Vx относятся к хроноконцентрационному типу ядов. Несмотря на это правилу Габера [18] они подчиняются только в узких временных рамках, когда график развития интоксикации близок к прямой линии;

– замечено, что при снижении содержания вещества во вдыхаемом воздухе для достижения заданного эффекта требуется непропорциональное увеличение сроков воздействия [9]. Это связано с тем, что поглощение химического вещества и распределение его в организме имеет нелинейный характер и подчиняется экспоненциальной зависимости [18];

– особенностью исследуемых ФОС является практически полное поглощение организмом из паровой фазы [19]. Поэтому нам показалось более целесообразным связать коэффициент K не с содержанием вещества во вдыхаемом воздухе, а сделать его функцией продолжительности контакта с ним.

Величины K для зарина, зомана и Vx вычислены автором и представлены ниже:

зарин	$\text{K} = 10,968 \text{T}^{-0,473}$;
зоман	$\text{K} = -0,487 \text{T}^{0,0218}$;
Vx	$\text{K} = 1,808 \text{T}^{-0,139}$.

Как сказано выше, в основу предлагаемой формулы положен экспериментально установленный и имеющий сугубо индивидуальный характер биологический эквивалент, связывающий величину ингибирующего эффекта и количества яда в организме. Кроме этого, требуемые

физиологические параметры рассчитываются, исходя из индивидуальных особенностей организма. Эти обстоятельства делают данную формулу прогностической, предназначенной для вычисления эффективных концентраций ФОС в воздухе при различной длительности контакта с ядом. Осуществляя в рамках данной формулы соответствующие перестановки ее элементов, можно легко вычислять время возникновения искомого эффекта при воздействии супертоксикантов с известным содержанием их как в воздухе затравочных камер, так и в окружающей среде.

Следует указать, что представленная формула может быть использована для прогнозирования эффективных концентраций в воздухе только для теплокровных животных. Это связано с тем, что организм человека имеет отличные от животных пропорции частей тела и параметры физиологических функций. Поэтому в представленном виде точность расчетов эффективных концентраций ядов во вдыхаемом воздухе для человека по данной формуле будет ниже. Конечно, это касается лишь элементов математической модели, описывающих физиологические особенности организма, в частности, минутный объем дыхания. Ключевой же ее элемент, характеризующий реакцию внутренней среды организма на воздействие ксенобиотика, то есть биологический эквивалент, остается неизменным. Кроме того, приоритет здоровья человека выдвигает повышенные требования к точности прогноза. Поэтому в модификации данной модели для человеческого организма в большей степени акцентируется внимание на его индивидуальные особенности и при расчетах уже учитывается его пол, возраст и масса тела.

Используя преобразованную формулу Флюри, была предпринята попытка на основе определенного в эксперименте *in vitro* биологического эквивалента провести вычисления (прогнозирование) концентраций зарина, зомана и Vx в воздухе, вдыхание которых в течение установленного срока вызовет ожидаемую 50%-ную степень угнетения АХЭ и ХЭ у крыс-самок, массой – 200–250 г.

Величины EC_{50} по АХЭ эритроцитов крыс-самок
 при 4-часовой экспозиции

EC_{50}	Зарин		Зоман		Vx	
	КМ	МХ	КМ	МХ	КМ	МХ
Экспериментальные (Э)	0,260	0,284	0,140	0,108	0,00166	0,00160
Расчетные (Р)	0,253	0,232	0,115	0,086	0,00181	0,00112
$K = Э / Р$	0,97	0,82	0,82	0,80	1,07	0,71

С целью получения более объективной оценки данных эксперимента активность маркерных ферментов анализировалась параллельно двумя методами: общепринятым методом Хестрина в модификации Панюкова (МХ) и кинетическим методом (КМ), разработанным автором (авторское свидетельство № 324704).

У интактных животных отбирался биологический материал. К плазме крови, взвеси эритроцитов и приготовленным препаратам «теней» эритроцитов в условиях *in vitro* добавлялись различные количества зарина, зомана и Vx. Далее определялась активность маркерных ферментов и методом корреляционного и регрессионного анализа выявлялась зависимость степени ингибирования ХЭ и АХЭ от содержания каждого из токсикантов в реакционной смеси. По выведенным и представленным выше уравнениям регрессии вычислены CI_{50} (БЭ), а на их основе по модифицированной формуле Флюри рассчитаны прогностические величины EC_{50} . Параллельно у этих же животных в ингаляционных опытах при испытании действия токсикантов в различных концентрациях и 1-, 2- и 4-часовых экспозиций определялись экспериментальные значения EC_{50} [15]. Расчетные и экспериментальные величины EC_{50} для каждого из испытанных продуктов были сопоставлены между собой. Результаты сравнения, в частности, для стандартной для нормирования в воздухе рабочей зоны 4-часовой экспозиции, представлены в таблице.

Как следует из таблицы, максимальное отклонение экспериментальных величин EC_{50} от расчетных не превышало 30%, а диапазон колебаний варьировал от 3,0 до 29,0%.

Такая точность прогноза вполне укладывается в установленный американскими авторами

2–3 кратный диапазон чувствительности лабораторных животных к зарину, зоману и Vx [5], следовательно, степень точности прогноза можно охарактеризовать как высокую. Таким образом, разработанный способ прогнозирования на основе биологического эквивалента и математическая модель дают возможность с достаточной эффективностью устанавливать параметры ингаляционного отравления ингибиторов холинэстераз, в частности, длительность воздействия и концентрацию яда в окружающей среде, вызывающие заданный ингибирующий эффект, включая пороговые уровни. Кроме того, указанный способ вследствие доступности биологического материала позволяет определять видовую, половую и возрастную чувствительность к данной группе ядов практически для любого вида теплокровных животных и даже человека без проведения дорогостоящих и трудоемких ингаляционных экспериментов. Данная разработка, подкрепленная многочисленными экспериментальными исследованиями, позволила представить способ прогнозирования эффективных концентраций ФОС в воздухе и выведенную прогностическую формулу в качестве изобретения, что было подтверждено авторским свидетельством № 333096.

Выводы

1. Токсикодинамические особенности токсикантов, относящихся к химическому оружию, обуславливают тождественность процесса ингибирования холинэстераз крови как при острой интоксикации организма с вдыхаемым воздухом, так и при прямом контакте с носителями ферментов, что позволяет с большой долей вероятности соотносить результаты непосредст-

венного воздействия ядов на организм животных и данные, полученные в условиях *in vitro*.

2. Преобразование формулы Флори за счет включения в нее устанавливаемого экспериментальным путем в условиях *in vitro* биологического эквивалента и легко вычисляемых соответствующих физиологических параметров обуславливает ее прогностическую ценность.

3. Достаточная точность прогноза позволяет расчетным путем без непосредственного ингаляционного воздействия на испытуемых животных по заданной степени ингибирования маркерных ферментов определять как эффективную концентрацию яда во вдыхаемом воздухе, так и длительность контакта с ним для различных видов животных.

Список литературы

1. Конвенция о запрещении, разработки, производства, накопления и применения химического оружия и о его уничтожении (Исправленный вариант) 8 августа 1994 года. – PTS PC OPCW, 1994. – 191 с.
2. Методические указания. Разработка и обоснование аварийных пределов высокотоксичных химических соединений – отравляющих веществ (ОВ) и компонентов ракетных топлив (КРТ): МУ. 2.1. 781-99. – М., 1999.
3. Основы токсикологии: Научно-методическое издание / С.А. Куценко. – СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 720 с.
4. Голиков, С.Н., Розенгарт, В.И. Фармакология и токсикология фосфорорганических соединений. – Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, 1960. – С.51–76.
5. Сравнительная характеристика методических подходов, используемых в РФ и США при обосновании и расчете опасности острого воздействия химических загрязнителей окружающей среды: отчет о НИР (заключ.) / ФГУП «НИИГТП»; рук. Филатов Б.Н.; отв. исп. Жуков В.Е. – Волгоград, 2002. – 29 с.– Инв. № 550.
6. Лошадкин, Н.А., Полумисков, Ю.М. Военная токсикология и вопросы медицинской защиты от химического оружия. Под ред. И.Л. Кнунянца. – М.: Издание академии химической защиты, 1985. – 188 с.
7. Разработка гигиенических нормативов продуктов деструкции уничтожаемых отравляющих веществ, образующихся при их уничтожении, шифр «Вагонетка-П»: отчет о НИР (заключ.) / ФГУП «НИИГТП»; рук. Кирюхин В.Г.; отв. исп. Жуков В.Е. – Волгоград, 2000. – 95 с. – Инв. № 487.
8. ГОСТ Р 22.0 05-94 Государственный стандарт РФ. Безопасность в чрезвычайных ситуациях. Техногенные чрезвычайные ситуации. Термины и определения.
9. Франке, З. Химия отравляющих веществ. Т. 1. Пер. с нем. – М.: Химия, 1973. – 436 с.
10. Арчаков, А.И., Говорун, В.М. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии // Тезисы докладов 2-го съезда токсикологов России. – М.: Российский регистр потенциально опасных химических и биологических веществ Минздрава России, 2003. – С. 4–5.
11. Функциональная биохимия синапсов / Р.Н. Глебов, Г.Н. Крижановский. – М.: Медицина, 1978. – С. 214–219.
12. Садыков, А.С., Розенгарт, Е.В., Абдувахабов, А.А. и др. Холинэстеразы. Активный центр и механизмы действия. – Ташкент: ФАН, 1976.
13. Филов, В.А. Об эстеразной активности крови животных разных видов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1963. – Т. 55, № 4. – С. 45–46.
14. Оксенгендлер, Г.И. Яды и противоядия. – Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1982. – С. 14.
15. Обоснование биологической эквивалентности доз и концентраций химических веществ при различных путях их воздействия на организм теплокровных животных на примере ингибиторов холинэстеразы: отчет о НИР (заключ.) / ФГУП «НИИГТП»; отв. исп. Шипков В.Ю. – Волгоград, 1989. – 129 с.– Инв. № 50.
16. Флори, Ф., Церник, Ф. Вредные газы. Пер. с нем. – М.: Редакция химической литературы, 1938. – 846 с.
17. Шмидт-Ниельсен, К. Размеры животных: почему они так важны? Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 259 с.
18. Количественная токсикология (избранные главы) / А.А. Голубев, Е.И. Люблина, Н.А. Толоконцев, В.А. Филов. – Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1973. – 287 с.
19. Общая токсикология. Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.