

УДК 615.065 : 615.451.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-5-14

*Куликовский В.Ф.,
Новиков О.О.,
Селютин О.А.,
Жилякова Е.Т.,
Писарев Д.И.*

ПРОГНОЗИРУЕМЫЕ НЕЛЕКАРСТВЕННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ В ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ

Куликовский Владимир Федорович, директор Медицинского института, заведующий кафедрой госпитальной хирургии (базовая), доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: kulikovsky@bsu.edu.ru

Новиков Олег Олегович, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Селютин Олег Анатольевич, директор ГУЗ «Воронежский ЦКК И СЛС»

Государственное учреждение здравоохранения «Воронежский центр контроля качества и сертификации лекарственных средств»; ул. Писателя Маршака, 1, Воронеж, 394051, Россия; E-mail: selutin@ckksls.vrn.ru

Жилякова Елена Теодоровна, заведующая кафедрой фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Писарев Дмитрий Иванович, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, доктор фармацевтических наук, доцент

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»); ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Россия; E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

АННОТАЦИЯ

В настоящее время в обороте лекарственных средств широко представлены инфузионные растворы в стеклянных флаконах, закупоренных резиновыми пробками. Данные пробки изготовлены с использованием в качестве растворителя резины сероуглерода. При хранении данных лекарственных средств происходит выделение сероуглерода из материала пробок и накопление его в лекарственной форме. Присутствие примеси сероуглерода в данных лекарственных средствах не допустимо. Однако в существующих нормативах определение данной примеси не предусмотрено. Сероуглерод относится к веществам 2 класса токсичности. Смертельная доза при поступлении внутрь составляет 1 г. Оказывает местное раздражающее, резорбтивное действия. Обладает психотропными, нейротоксическими свойствами, которые связаны с его наркотическим воздействием на центральную нервную систему. С целью изучения широты обозначенной проблемы коллективом авторов были проведены пилотные исследования ряда лекарственных средств для инфузий.

Ключевые слова: нелекарственные осложнения; инфузионные растворы; сероуглерод.

UDC 615.065 : 615.451.2

DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-3-5-14

*Kulikovskii V.F.,
Novikov O.Ol.,
Selyutin O.A.,
Zhilyakova E.T.,
Pisarev D.I.*

**PROJECTED NON-DRUG
COMPLICATIONS IN THERAPY
WITH USING OF INFUSION
SOLUTIONS**

Kulikovskii Vladimir Fedorovich, *Director of the Institute of Medicine, Head of the Department of Hospital Surgery (basic), Doctor of Medicine, Professor*

Department of Hospital Surgery (basic)

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kulikovsky@bsu.edu.ru

Novikov Oleg Olegovich, *Head of department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Doctor of Pharmacy, Professor*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: novikov@bsu.edu.ru

Selyutin Oleg Anatolevich,

Director of Voronezh Center of quality control and certification of medicines

State Health Care Institution "Voronezh Center of quality control and certification of medicines"

1 The writer Marshak St., Voronezh, 394051, Russia; E-mail: selutin@ckksls.vrn.ru

Zhilyakova Elena Teodorovna

Head of department of Pharmaceutical Technology, Doctor of Pharmacy, Professor

Department of Pharmaceutical Technology

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: ezhilyakova@bsu.edu.ru

Pisarev Dmitri Ivanovich, *Associate Professor, Doctor of Pharmacy, Associate Professor*

Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy

Belgorod State National Research University; 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

E-mail: pisarev@bsu.edu.ru

АБСТРАКТ

Currently, an infusion solutions in glass vials, sealed with rubber stoppers commonly presented in the turnover of drugs. These stoppers are made with using of carbon disulfide as solvent rubber. By medicines storing carbon disulfide is released from the material accumulation and plugs it into a dosage form. The presence of these carbon disulfide impurities in medicaments is unacceptable. Carbon disulfide is a substance of Class 2 toxicity. Lethal dose admission inside is 1 gram. Provides local irritant, resorptive action. It has psychotropic, nephrotoxic properties that relate to its narcotic effects on the central nervous system. To study the breadth of the problem indicated by a group of authors have conducted pilot studies of a number of drugs for infusion.

Keywords: non-drug complications; infusion solutions; carbon bisulfide.

«Лекарственные средства, выпускаемые в обращение на территории Российской Федерации, при условии их использования в соответствии с рекомендациями врача и инструкцией по медицинскому применению в течение срока их годности и надлежащих условий хранения, не должны причинять вреда жизни или здоровью человека» [26].

Проект технического регламента целесообразно рассматривать в контексте действующих нормативно-правовых актов. В настоящее время основные звенья цепочки лекарственного обращения: доклинические и клинические исследования, регистрация препаратов, их производство, оптовая и розничная торговля, уничтожение регулируются рядом законов («О лекарственных средствах», «О лицензировании отдельных видов деятельности») и подзаконных актов (постановления Правительства, приказы, инструкции и др.). Наряду с этим в отрасли действуют некоторые нормативы из сферы технического регулирования (обязательное декларирование соответствия).

Действующая нормативно-правовая база отрасли далека от совершенства, однако в целом она направлена на комплексное обеспечение эффективности, безопасности и фармацевтических аспектов качества лекарственных средств. В этой связи необходимо уточнить, что «безопасность лекарственных средств» - понятие условное, относительное; по существу оно означает допустимый или приемлемый риск причинения вреда здоровью. Уровень этого риска различен для разных препаратов, поскольку он неразрывно связан с оценкой их эффективности, которая различна. Следовательно, в практическом плане невозможно отделить меры по обеспечению безопасности ЛС от таковых по обеспечению их эффективности. Именно по этой причине первый проект технического регламента в российском фармацевтическом секторе именовался «О лекарственных средствах».

Если поставить себе целью подготовить техрегламент по безопасности ЛС, соответствующий этому названию, в него следовало бы включить фармакопейные требования в части стерильности и контроля примесей, а также пункты правил GMP, направленные на предотвращение перекрестного и случайного загрязнения продукции. Однако и в этом случае оставшаяся часть фармакопейных статей и правил GMP все равно содержала бы важней-

шие меры по обеспечению безопасности ЛС. Это касается, например, методик определения подлинности ЛС, поскольку они в равной мере используются для обеспечения как эффективности, так и безопасности препаратов.

В настоящее время в обороте лекарственных средств широко представлены инфузионные растворы в стеклянных флаконах, укупоренных резиновыми пробками. Данные пробки изготовлены с использованием в качестве растворителя резины сероуглерода. При хранении данных лекарственных средств происходит выделение сероуглерода из материала пробок и накопление его в лекарственной форме.

Присутствие примеси сероуглерода в данных лекарственных средствах не допустимо. Однако в существующих нормативах определение данной примеси не предусмотрено.

Резиновые медицинские пробки, используемые для укупорки лекарственных препаратов, относятся к первичной упаковке и используются в комбинации с лекарственными препаратами, являясь их составной частью [9].

К упаковочным медицинским резиновым пробкам, используемым для укупорки стерильных форм лекарственных препаратов, которые, вводятся непосредственно в кровь больного человека, и проходят совместную (финишную) стерилизацию с лекарственным препаратом в укупоренном состоянии такими как, солевые физиологические растворы внутривенного введения: 0,9% раствор хлорида натрия, ацесоль, дисоль, трисоль и т.д., глюкоза, новокаин, аминокaproновая кислота, полиглюкин, реополиглюкин, реамберин, кровезаменители, инфузионные растворы, консервированная кровь и ее компоненты, гомоконсерванты, инъекционные формы антибиотиков, бактериологические и биологические водно-солевые растворы, предъявляются очень высокие требования по безопасности и эффективности, которые необходимо обеспечивать на всех этапах: разработки, испытаний, производства и приемки готовых пробок [9].

Требования к производству лекарственных средств, в том числе к упаковочным медицинским резиновым пробкам установлены регламентирующими стандартами МЗ РФ:

- ГОСТ Р 52537-2006;
- ГОСТ Р ИСО 52249-04;
- ГОСТ 64-02-003-2002;

- «Методические рекомендации для практических и научных работников» № 98/194;

- Требованиями к упаковке, сформулированными GMP (Good Manufacturing Practice), в Руководстве ВОЗ «Надлежащая производственная практика для фармацевтической продукции» [9].

Самой главной задачей является анализ «загрязнений» лекарственных средств. Получение достоверной и полной информации о составе, качественном и количественном содержании примесей, мигрирующих из пробок в лекарственные средства, необходимо для прогнозирования степени риска лекарственных средств, сохранности их функциональных (терапевтических, лечебных) свойств, гигиенической и токсикологической оценки и выполнения мероприятий по охране здоровья больного человека, что подразумевает эффективность лечения, но, в первую очередь, сохранение жизни. Если анализ самих лекарственных препаратов осуществляется по разработанным методикам (Фармакопейным статьям), то анализ примесей и оставшиеся непрореагированные ингредиенты в каучуках, а затем и в резине, требуют более сложного и всестороннего подхода при исследованиях из-за многочисленных побочных реакций, протекающих при получении исходных каучуков, затем резиновых смесей, воздействия различных видов санитарно-гигиенических обработок и совместной стерилизации с лекарственными средствами [9].

Любые «загрязняющие» вещества являются источником возникновения сложной системы компонентов, накопление которых и их химическую активность и токсичность не всегда можно предвидеть, предсказать их свойства и степень воздействия или взаимодействия с лекарственными препаратами, а, так же, накопление в лекарственном препарате и попадание вместе с ним непосредственно в кровь больного человека [9].

В реальных условиях накопление мигрирующих растворимых органических, неорганических и газообразных веществ в лекарственных препаратах рассматриваются просто как загрязнения, а действие идентифицированных веществ оценивается как изолированные по ПДК без учета и химической активности и свойств при нахождении совместно с другими в лекарственных препаратах длительное время. Пробки в процессе длительного хранения непосредственно контактируют с лекарственными препаратами, поэтому теоретически и практически должен рассматриваться вопрос

взаимодействия мигрирующих веществ и продуктов деструкции, выделяющихся из пробок с лекарственными препаратами [9].

Рецептуры резиновых смесей для производства пробок, методы санитарно-химического контроля были разработаны в 1985 г. и основывались на методах аналитического контроля, достоверных в то время, но они продолжают действовать и в настоящее время. Эти методы санитарно-химического контроля в настоящее время не обеспечивают гарантирующего контроля как требуют этого «Правила» GMP ВОЗ и ГОСТ Р 52249-04 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» [9].

Расширение ассортимента лекарственных препаратов, с одной стороны, и перевод с 01.01.2005 г. отечественных фармацевтических предприятий на выпуск лекарственных препаратов по требованиям мирового стандарта GMP ВОЗ и ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» с другой стороны, ужесточили требования, предъявляемые к физико-химическим и биологическим показателям медицинских резиновых пробок, что обуславливает срочную необходимость проведения комплекса научно-исследовательских работ по определению индивидуального состава и в абсолютных количествах в объеме одной укупоренной единице лекарственного препарата веществ [9].

Действующая в настоящее время методика в соответствии с ВОЗ и нормативной документацией РФ качественного определения «летучих сульфидов», которая основана на переводе всех выделяющихся серосодержащих газообразных веществ в сероводород в растворе лимонной кислоты в автоклаве, а затем в сульфид свинца, не дает достоверных качественных и количественных данных по выделению истинных серосодержащих газообразных веществ, так как переводит все серосодержащие вещества в сероводород, что не позволяет определить какой действительно компонент, введенный в состав полимера, ответственен за их образование. Кроме того, методика очень трудоемка [9].

Сегодня проведенная предварительная сравнительная оценка действий методов санитарных обработок на серийные образцы пробок от некоторых отечественных и зарубежных фирм - производителей, наиболее широко представленных на российском рынке, проводимых перед укупоркой показали,

что они увеличивают миграцию не только всех введенных ингредиентов в каучуки и резиновые смеси, но и способствуют образованию новых, а также оказывают деструктивное действие на полимерную основу, что было установлено по увеличению миграции углеводородных радикалов бутилкаучука [9].

Установлено, что Тиурам Д в процессе вулканизации полностью претерпевает превращения с образованием токсичных и канцерогенных веществ, в т.ч. сероуглерода [9].

Сероуглерод относится к веществам 2 класса токсичности. Смертельная доза при поступлении внутрь составляет 1 г. Оказывает местное раздражающее, резорбтивное действия. Обладает психотропными, нейротоксическими свойствами, которые связаны с его наркотическим воздействием на центральную нервную систему. Ряд исследователей полагают, что сероуглерод является скорее не нервным, а сосудистым ядом [30].

Сероуглерод поступает в организм преимущественно через дыхательные пути. Возможно проникновение через неповрежденную кожу. Частично выделяется в неизменном виде с выдыхаемым воздухом, большая же часть подвергается химическим превращениям и выводится из организма с мочой, а отчасти с калом в виде неорганических сульфатов и других серосодержащих соединений. Сероуглерод выделяется с молоком кормящих матерей. Оказывает токсическое действие, вызывая преимущественно поражение нервной системы [24].

Установлено тетурамоподобное действие сероуглерода. При приеме спиртных напитков под влиянием тетурама происходит усиленная выработка уксусного альдегида, сероуглерода и др. [34].

Интоксикация сероуглеродом легкой степени подобна алкогольному опьянению - возбуждение, немотивированные поступки; интоксикации средней тяжести протекают в форме острой психотической вспышки, обычно оставляющей серьезные последствия; тяжелые - подобны хлороформному наркозу; возможны последующие нарушения психики [24].

Хроническая интоксикация в начальной стадии характеризуется развитием астенического или неврастенического синдрома с вегетативной дисфункцией. Упорные головные боли, расстройства сна (сонливость или бессонница, обильные сновидения), общая слабость, потливость, неприятные ощущения

в области сердца. Сравнительно рано развиваются нарушения эмоциональной сферы: раздражительность, резкие колебания настроения. Объективными симптомами в этой стадии интоксикации являются вялость, быстрая истощаемость, ослабление памяти и внимания, эмоциональная лабильность, явления вегетативной дисфункции, угнетенно конъюнктивального и глоточного рефлексов. При прогрессировании интоксикации нарастает интенсивность жалоб, усиливаются вегетативные нарушения. Нередко уже в этой стадии интоксикации могут быть обнаружены поражения периферической нервной системы, преимущественно в виде вегетативно-сенситивного полиневрита [24].

При дальнейшем прогрессировании токсического процесса развивается диффузное органическое поражение центральной нервной системы, протекающее по типу энцефалопатии или энцефалополиневрита. В этой стадии интоксикации наблюдаются интенсивные головные боли, резкое снижение памяти, иногда галлюцинации, состояние депрессии, апатии (потеря интереса к работе, развлечениям, равнодушие к близким людям), заторможенность, немотивированные приступы гнева [24].

На фоне выраженного астенического синдрома определяются органические микросимптомы. Явления полиневрита в этой стадии могут быть выраженными, но могут и отсутствовать [24].

Как в функциональной, так и в органической стадии интоксикации могут наблюдаться пароксизмальные вегетативные кризы. Наряду с изменениями нервной системы, при хронической интоксикации сероуглеродом отмечаются различные нарушения сердечно-сосудистой системы - нейроциркуляторная дистония (чаще по гипертоническому типу), миокардиодистрофия. Продолжительное воздействие сероуглерода может способствовать развитию атеросклероза мозговых и коронарных артерий. У многих больных сероуглеродной интоксикацией наблюдаются ретинопатии (микроаневризмы, точечные или сливные геморрагии, экссудаты в сетчатке) [24].

Нередко обнаруживаются нарушения функции эндокринных желез (потеря либидо, расстройства менструального цикла и нарушения беременности у женщин, импотенция у мужчин), заболевания органов пищеварения (нарушение желудочной секреции,

гастриты, язвенная болезнь), нарушение функции печени. В крови иногда наблюдаются умеренная гипохромная анемия, моноцитоз и лимфоцитоз, низкая СОЭ [24].

Тетурамоподобное действие сероуглерода и превращение в организме тетраэтилтиурамдисульфида в сероуглерод определяют необходимость рассмотрения токсикологических свойств тетурама.

Описаны случаи отравления тетраэтилтиурамдисульфидом людей с летальным исходом [7, 8, 11].

Отравления могут возникать при непосредственном контакте с веществом, например, в процессе его производства, хранения и применения, а также вследствие аварий, в условиях загрязнения окружающей среды отходами химических производств и т.п. [6, 10, 12].

Летальная доза для человека составляет 30 г тетурама, которая уменьшается при наличии алкоголя в крови более 1% до 1 г [18].

В организме тетраэтилтиурамдисульфид и некоторые его метаболиты ингибируют ацетальдегиддегидрогеназу, задерживают ферментную биотрансформацию на этапе образования уксусного альдегида алкоголя, катехоламинов и серотонина [19]. В результате ингибирования им и его метаболитами ферментативных систем в организме повышается содержание ацетальдегида, дофамина и одновременно снижается содержание норадреналина, адреналина и 5-гидроксииндол-3-уксусной кислоты [1].

Непосредственно отравление вызывают токсические метаболиты тетурама, в основном сероуглерод и диэтилтиокарбамиды, которые связывают металлы, выполняющие роль кофакторов многих ферментных систем. Это сопровождается снижением концентрации норадреналина в тканях и нарушением во многих функциональных системах, получающих адренергическую регуляцию (гемодинамики, дыхания, желудочно-кишечного тракта, ЦНС) [21].

Тetraэтилтиурамдисульфид оказывает токсичное действие на многие органы и системы: печень [16, 17, 20, 23], поджелудочную железу [16, 31], мочеполовые органы [28, 31], вызывая в их строении и функциях различного рода изменения. Кроме того, тетурам инактивирует сульфгидрильные группы серосодержащих ферментных систем (гексокиназы, каталазы, НАД, сукцинатдегидрогеназы, АТФ-азы и др.), что приводит к наруше-

нию тех обменных процессов, в которых эти ферменты участвуют [22, 25, 2].

Тетурам оказывает непосредственное влияние на различные звенья обмена веществ, образуя ковалентные связи с SH-группами в активном центре альдегиддегидрогеназы и других ферментов [3, 4] и, тем самым, оказывая неспецифическое угнетающее действие на их активность. Накапливающийся в тканях при введении тетурама ацетальдегид (особенно в комбинации с этанолом), реагирует с кетокислотами, SH- и NH₂-группами белков и некоторыми липидами, в частности с фосфатидилэтаноломином. Следовательно, дисульфирам и его метаболиты могут оказывать и прямое, и опосредованное действие на превращение липидов в организме [29, 5].

Клиническая картина «этанол-тетурамовой» реакции не зависит от количества принятого этанола, а зависит от дозы принимаемого тетраэтилтиурамдисульфида. Спровоцировать развитие данной реакции могут не только алкогольные напитки, но и винный уксус, спиртосодержащие лекарственные препараты.

Клиническая картина выражается интенсивной головной болью, головокружением, двоением в глазах, общей слабостью, покраснением кожных покровов («пылающая кожа»), возбуждением, одышкой, тошнотой, многократной рвотой, болями за грудиной, тахикардией и др. [14, 33]. Часто развивается миоз, иногда – блефароспазм. Первоначально АД кратковременно повышается, на высоте «реакции» начинает снижаться параллельно угнетению сознания. Считают, что большой прием этанола вызывает гипотензию с самого начала развития «этанол-тетурамовой» реакции. При гипертоксической реакции возникает судорожный синдром, нарушение ритма сердца, кома, глубокая гипотензия, остановка дыхания [18, 27].

Многие формы отравлений тетраэтилтиурамдисульфидом представляют трудности для диагностики, поскольку специфических и особенно патогномоничных симптомов в развитии «этанол-тетурамовой» реакции нет [21, 27].

С целью изучения широты обозначенной проблемы коллективом авторов были проведены пилотные исследования ряда лекарственных средств для инфузий. Результаты оказались неутешительными: в паровой фазе всех исследуемых образцов, укуренных резиновыми пробками, достоверно обнаружен сероуглерод [13].

ЛИТЕРАТУРА:

- Lam J.P., Mays D.C., Lipsky J.J. Inhibition of Recombinant Human Mitochondrial and Cytosolic Aldehyde Dehydrogenases by Two Candidates for the Active Metabolites of Disulfiram // *Biochemistry*. 1997. Vol. 36, № 44. P. 13748-13754.
- Matthies L. Nachweis und Quantifizierung von Hemmstoffen der Acetaldehyd-Dehydrogenase in Basidiomyceten. [S. l.]: Göttingen, 1986. 65 p.
- Stathi P., Louloudi M., Deligiannakis Y. Effects of Dissolved Carbonates and Carboxylates on the Sorption of Thiuram Disulfide Pesticides on Humic Acids and Model Surfaces // *Environ. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41, № 8. P. 2782–2788.
- Stefan C., Nobel I., Kimland M. Disulfiram Is a Potent Inhibitor of Proteases of the Caspase Family // *Chem. Res. Toxicol.* 1997. Vol. 10, № 12. P. 1319–1324.
- Valentine H.L., Viquez O.M., Amarnath K. Nitrogen Substituent Polarity Influences Dithiocarbamate-Mediated Lipid Oxidation, Nerve Copper Accumulation, and Myelin Injury // *Chem. Res. Toxicol.* 2009. Vol. 22, № 1. P. 218–226.
- Буркацкая Е.Н., Глысина Г.Г., Карпенко В.Н. Лабораторная диагностика интоксикаций пестицидами. М.: Медицина, 1978. 125 с.
- Бырько В.М. Дитиокарбаматы. М.: Наука, 1984. 185 с.
- Воздействие препаратов с противоалкогольной активностью на фармакокинетику этанола / В.В. Лелевич [и др.] // *Фармакология и токсикология*. 1989. Т. 52, № 4. С. 85–88.
- Рецептура и свойства резин для изготовления изделий медицинского назначения. Каталог-справочник / Р.А. Вышегородская, Г.К. Мельникова, И.А. Элькина [и др.]. М. : ЦНИИТЭнефтехимия, 1985. 560 с.
- Гигиенические критерии состояния окружающей среды 78. Дитиокарбаматные пестициды, этилентиомочевина и пропилентиомочевина: общее введение / Всемирная организация здравоохранения. Женева, 1991. 143 с.
- Глухова Л.Г. Сочетанное влияние пестицидов и этанола на организм человека (обзор литературы) // *Врачебное дело*. 1989. № 11. С. 102–106.
- Грушевская Н.Ю. Определение ускорителя вулканизации тиурама Д и некоторых продуктов его превращения при санитарно-химических исследованиях резин // *Гигиена и санитария*. 1986. № 4. С. 66–67.
- Контроль качества инфузионных лекарственных препаратов. Спектрофотометрическая методика обнаружения и количественного определения сероуглерода / А.А. Зинченко, О.О. Новиков, Е.Т. Жилиякова, [и др.]. // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина Фармация*. 2015. № 16 (213), вып. 31. С. 230-235.
- Каскевич Л.М. Влияние тетраметилтиурамдисульфида на внешнесекреторную функцию поджелудочной железы // *Фармакология и токсикология*. 1976. Т. 39, № 1. С. 56–59.
- Каскевич Л.М., Безуглый В.П. Клиника хронических интоксикаций, вызванных тетраметилтиурамдисульфидом // *Врачебное дело*. 1973. № 3. С. 5–7.
- Каскевич Л.М. Применение реогепатографии в диагностике токсикохимических поражений печени у лиц, работающих с ТМТД // *Гигиена и санитария*. 1975. № 10. С. 2.
- Климова А.А. Экспрессия гетероорганических антигенов – негистоновых хромосомных белков почечной природы в клетках печени крыс после введения тетурама и N-нитрозодиэтиламина // *Экспериментальная онкология*. 1990. Т. 12, № 4. С. 76–77.

18. Клиническая токсикология детей и подростков / под. ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, И.К. Цыбулькина. СПб.: Интермедика, 1999. 400 с.
19. Лекарственные средства в клинике алкоголизма и наркоманий / под ред. А.Ю. Магалифа. М.: Изд-во Рос. мед. унта им. Н.И. Пирогова, 1999. 111 с.
20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 14-е издание. М.: Новая волна, 2001. 608 с.
21. Михайлов И.Б. Основы фармакотерапии детей и взрослых: руководство для врачей. Н.: АСТ; СПб.: Сова, 2005. 798 с.
22. Непесова Ш.А., Васильев А.В., Тутельян В.А. Активность ферментов лизосом различных органов крыс при воздействии тетраметилтиурамдисульфида // Гигиена и санитария. 1985. № 1. С. 89-91.
23. О влиянии дисульфирама на функцию печени / Г.П. Колупаев [и др.] // Советская медицина. 1986. № 5. С. 81-82.
24. Отравление сероуглеродом. Электронный ресурс: <http://www.f-med.ru/toksikologia/serouglerod.php> (дата обращения: 21.11.2015).
25. Познякова, Т.Н. Ингибирование дисульфирамом альдегидредуктазы печени крыс // Украинский биохимический журнал. 1987. Т. 59, № 3. С. 19-23.
26. Проект Технического регламента о безопасности лекарственных средств. Электронный ресурс: <http://www.pharmax.ru/index.php?showtopic=9774&mode=threaded&pid=11213> (дата обращения: 21.11.2015).
27. Регистр лекарственных средств России РЛС: энциклопедия лекарств –15-й вып. М.: РЛС–2007, 2006.1488 с.
28. Репродуктивная функция крыс при острой и хронической интоксикации тетраметилтиурамдисульфидом / А.Ф. Василос [и др.] // Гигиена и санитария. – 1978. № 6. С. 37-40.
29. Селевич М.И., Караедова Л.М., Островский Ю.М. Влияние дисульфирама на метаболизм липидов в печени крыс // Фармакология и токсикология. 1989. Т. 52, № 6. С. 69-72.
30. Сероуглерод (CS₂) класс опасности-2. Электронный ресурс: <http://umc.kirov.ru/materials/ahov/serouglerod.htm> (дата обращения: 21.11.2015).
31. Станевская Т.Ю., Гришкова Л.И. Особенности мочевого осадка и протеинурии у больных хроническим алкоголизмом до и в процессе лечения тетурамом // Урология и нефрология. 1990. № 2. С. 20-23.
32. Станкевич П.Б., Курбат Н.М. Влияние тетурама и диэтилдитиокарбамата натрия на моторную функцию ЖКТ животных // Здоровоохранение Белоруссии. 1988. № 8. С. 42-44.
33. Структурно-метаболические и функционально-поведенческие показатели постнатальной токсичности тетраметилтиурамдисульфида в эксперименте / Л.Н. Бадаева [и др.]. // Гигиена и санитария. 1986. № 6. С. 23-26.
34. Тетурам (Teturamum) Фармакологическое действие. Электронный ресурс: <http://med-z.info/6012> (дата обращения: 21.11.2015).

REFERENCES:

- Lam, J.P. Mays, D.C., Lipsky, J.J. Inhibition of Recombinant Human Mitochondrial and Cytosolic Aldehyde Dehydrogenases by Two Candidates for the Active Metabolites of Disulfiram. *Biochemistry*. Vol. 36, № 44. 1997: P. 13748-13754.
- Matthies, L. *Nachweis und Quantifizierung von Hemmstoffen der Acetaldehyd-Dehydrogenase in Basidiomyceten*. [S. l.]: Göttingen, 1986. 65 p.
- Stathi, P., Louloudi, M., Deligiannakis, Y. Effects of Dissolved Carbonates and Carboxylates on the Sorption of Thiuram Disulfide Pesticides on Humic Acids and Model Surfaces. *Environ. Sci. Technol.* Vol. 41, № 8. 2007: P. 2782-2788.
- Stefan, C., Nobel, I., Kimland, M. Disulfiram Is a Potent Inhibitor of Proteases of the Caspase Family. *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 10, № 12. 1997: P. 1319-1324.
- Valentine, H.L. Viquez, O.M., Amarnath, K. Nitrogen Substituent Polarity Influences Dithiocarbamate-Mediated Lipid Oxidation, Nerve Copper Accumulation, and Myelin Injury. *Chem. Res. Toxicol.* Vol. 22, № 1. 2009: P. 218-226.
- Burkatskaya E.N., Glycina, G.G., Karpenko, V.N. *Laboratory diagnosis of intoxication with pesticides*. M.: Medicine, 1978. 125 p.
- Byrko, V.M. *Dithiocarbamates*. M.: Nauka, 1984. 185 p.
- Impact of anti-alcohol active drugs on the pharmacokinetics of ethanol / V.V. Lelevich [et al.]. *Pharmacology and Toxicology*. V. 52, № 4. 1989: P. 85-88.
- Formulation and properties of rubber for the manufacture of medical products. Business Directory* / R.A. Vyshegorodskaya, G.K. Melnikova, I.A. Ally [et al.]. M: TsNIITeneftehimiya, 1985. 560 p.
- Health Criteria Environment 78. Dithiocarbamate pesticides and Ethylenethiourea propylentiochevina: general introduction / *World Health Organization*. Geneva, 1991. 143 p.
- Glukhov, L.G. The combined impact of pesticides and ethanol on the human body (review). *Physician business*. № 11. 1989: P. 102-106.
- Grushevskaya, N.Y. Determination of vulcanization accelerator thiuram D, and some products of its transformation in the sanitary-chemical investigations of rubber. *Hygiene and sanitation*. № 4. 1986: P. 66-67.
- Quality control of infusion medications. The spectrophotometric method of detection and quantification of carbon disulfide / A.A. Zinchenko, O.O. Novikov, E.T. Zhilyakova, [et al.]. *Scientific statements Belgorod State University. Series: Medical Farmatsiya*. № 16 (213), Vol. 31. 2015: P. 230-235.
- Kaskevich, L.M. Influence tetramethylthiuramdisulphide on exocrine pancreatic function. *Pharmacology and Toxicology*. V. 39, № 1. 1976: P. 56-59.
- Kaskevich, L.M., Bezuglyi, V.P. Clinic chronic intoxications caused Tetramethylthiuramdisulphide. *Physician business*. № 3. 1973: P. 5-7.
- Kaskevich, L.M. Application reogepatografii toksikohimicheskikh in the diagnosis of liver disease in people working with TMTD. *Hygiene and sanitation*. № 10. 1975: P. 2.
- Klimov, A.A. Expression of antigens heteroorganic - non-histone chromosomal proteins renal nature in the liver cells of rats after administration teturama and N-nitrosodiethylamine. *Experimental oncology*. V. 12, № 4. 1990: P. 76-77.
- Clinical Toxicology of children and adolescents* / Edited by I.V. Markova, V.V. Afanasyeva, I.K. Tsybulkin. SPb.: Intermedika, 1999. 400 p.
- Medicines at the clinic alcohol and drug abuse* / Edited by A.Yu. Magalif. M.: Publishing House of the Russian Medical University by N.I. Pirogov name, 1999. 111 p.
- Mashkovskii, M.D. *Drugs*. 14th edition. M.: New Wave, 2001. 608 p.

21. Mikhailov, I.B. *Basics of pharmacotherapy for children and adults: a guide for doctors*. М.: AST; СПб.: Owl, 2005. 798 p.
22. Nepesova, Sh.A. Vasilyev, A.V., Tutelian, V.A. Lysosomal enzyme activity of various organs of rats under the influence of tetramethylthiuramdisulphide. *Hygiene and sanitation*. № 1. 1985: P. 89-91.
23. The effect of disulfiram on liver function / G.P. Kolupaev [et al.]. *Soviet medicine*. № 5. 1986: P. 81-82.
24. *Poisoning by carbon disulphide*. Electronic resource: <http://www.f-med.ru/toksikologia/serouglerod.php> (date of circulation: 11.21.2015).
25. Poznyakova, T.N. Inhibition of disulfiram aldehydreduktazy rat liver. *Ukrainian Biochemical Journal*. V. 59, № 3. 1987: P. 19-23.
26. *Draft Technical Regulations on Safety of Medicines*. Electronic resource: <http://www.pharmax.ru/index.php?showtopic=9774&mode=threaded&pid=11213> (date of circulation: 11.21.2015).
27. *The register of medicines Russian radar: Encyclopedia of medicines -15 th issue*. М.: RLS-2007 to 2006. 1488.
28. The reproductive function of rats after acute and chronic intoxication tetramethylthiuramdisulfidom / A.F. Vasilos [et al.]. *Hygiene and sanitation*. 1978. № 6. P. 37-40.
29. Selevich, M.I. Karaedova, L.M., Ostrovsky, Y.M. Influence of disulfiram on the metabolism of lipids in the liver of rats. *Pharmacology and Toxicology*. V. 52, № 6. 1989: P. 69-72.
30. *Carbon disulfide (CS 2) Hazard Class 2*. Electronic resource: <http://umc.kirov.ru/materials/ahov/serouglerod.htm> (date of circulation: 11.21.2015).
31. Stanevsky, T.Y., Grishkova, L.I. Features urinary sediment and proteinuria in chronic alcoholics before and during treatment Teturamom. *Urology and nephrology*. № 2. 1990: P. 20-23.
32. Stankevich, P.B., Kurbat, N.M. Influence teturama diethyldithiocarbamate and sodium on motor function of the gastrointestinal tract of animals. *Health of Belarus*. № 8. 1988: P. 42-44.
33. Structural and functional-metabolic and behavioral indicators of postnatal toxicity tetramethylthiuramdisulphide experiment / L.N. Badaeva [et al.]. *Hygiene and sanitation*. № 6. 1986: P. 23-26.
34. *Teturam (Teturamum) Pharmacological action*. Electronic resource: <http://med-z.info/6012> (date of circulation: 11.21.2015).