

К вопросу судебно-медицинской диагностики отравлений пиретроидом лямбда-цигалотрином

И.О. Чижикова, Д.В. Горностаев, С.В. Шигеев

Бюро судебно-медицинской экспертизы, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

В статье представлен случай отравления синтетическим пиретроидом лямбда-цигалотрином семьи из трёх человек с двумя смертельными исходами. При посмертном исследовании выявлены биохимические и микроморфологические маркеры отравления. Дополнительно создана экспериментальная модель на лабораторных животных (крысах) для подтверждения возможности развития указанных поражений в ходе течения отравления синтетическим пиретроидом, при этом в экспериментальной модели получены не только аналогичная клиническая картина, но и результаты лабораторных исследований.

Ключевые слова: интоксикация; отравление; пиретроиды; лямбда-цигалотрин.

Как цитировать:

Чижикова И.О., Горностаев Д.В., Шигеев С.В. К вопросу судебно-медицинской диагностики отравлений пиретроидом лямбда-цигалотрином // Судебная медицина. 2023. Т. 9, № 3. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm762>

Рукопись получена: 29.11.2022 **Рукопись одобрена:** 28.06.2023 **Опубликована:** 02.08.2023

On the issue of forensic diagnostics of pyrethroid lambda-cyhalothrin poisoning

Inna O. Chizhikova, Dmitry V. Gornostaev, Sergey V. Shigeev

Bureau of Forensic Medical Expertise, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article presents a case of poisoning with lambda-cyhalothrin, a synthetic pyrethroid, in a family of three (2 deaths). A post-mortem study revealed biochemical and micromorphological markers of this poisoning. Additionally, an experimental model was created on laboratory animals (rats) to confirm the possibility of developing these lesions during the course of poisoning with a synthetic pyrethroid, while in the experimental model not only a similar clinical picture was obtained, but also the same results of laboratory studies.

Keywords: intoxication; poisoning; pyrethroids; lambda-cyhalothrin.

To cite this article:

Chizhikova IO, Gornostaev DV, Shigeev SV. On the issue of forensic diagnostics of pyrethroid poisoning. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2023;9(3):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/fm762>

Received: 29.11.2022

Accepted: 28.06.2023

Published: 02.08.2023

АКТУАЛЬНОСТЬ

В Москве за период 2012–2020 годов по результатам судебно-медицинских экспертиз и исследований зафиксировано 9 случаев смертельных отравлений пестицидами. В то же время тенденция к отказу от использования фосфорорганических соединений в качестве пестицидов обуславливает более широкое распространение альтернативных веществ. Эта тенденция при отрицательных результатах судебно-химических исследований может привести к сложностям при формулировании судебно-медицинского диагноза и выводов. К новым веществам относятся в том числе пиретроиды — синтетические аналоги пиретринов, сложных эфиров карбоновых кислот. В США частота острых отравлений пиретроидами колеблется от 0 до 8 случаев на 1 миллион населения [1]. В Киеве за двадцатилетний период (1993–2013) наблюдали 44 случая бытовых отравлений пестицидами нового поколения, в том числе пиретроидами [2].

Выявлено, что пика концентрации пиретроиды достигают через 3–4 часа после употребления, далее следует фаза быстрого распада основных метаболитов в плазме (их период полувыведения составляет 5,3–6,4 часа) и моче (период полувыведения 4,2–5,9 часа) [3]. В связи с этим по прошествии 1–2 суток с момента употребления пиретроидов их обнаружение в биологических жидкостях крайне сомнительно.

Некоторые исследования последних лет показывают, что в общей структуре отравлений отмечается рост случаев, когда ввиду отсутствия положительных результатов судебно-химического исследования устанавливается диагноз отравления неустановленным веществом [4].

При отравлениях различной этиологии высокую ценность имеют результаты судебно-химического исследования, однако в условиях развития посмертных изменений или при исследовании материала после проведения лечебных мероприятий более ценным могут оказаться данные об обстоятельствах обнаружения трупа, благодаря которым можно предположить возможный характер яда [5].

В связи с вышесказанным приводим случай диагностики смертельного отравления деструктивным ядом при обстоятельствах, указывающих на возможное употребление в пищу продукта, загрязнённого синтетическим пиретроидом лямбда-цигалотрином.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Анамнез и обстоятельства происшествия

Семья из трёх человек приобрела в магазине арбуз (масса 7,4 кг). Накануне в помещении магазина, где он был куплен, была проведена дезинсекция с использованием средства, содержащего в составе пиретроид лямбда-цигалотрин. Арбуз был вымыт с пищевой содой водой из-под крана, после чего около половины его употреблено в пищу, а оставшаяся часть под пищевой плёнкой помещена в холодильник. В течение следующего дня все трое независимо друг от друга употребляли в пищу различные продукты, а уже вечером следующего дня вновь употребляли в пищу арбуз, при этом пострадавшая В. — несколько ранее других членов семьи (точное время неизвестно).

На следующее утро В. потеряла сознание в туалете, примерно в течение часа у двух других пострадавших П. и Е. начались тошнота и рвота желудочным содержимым с эпизодами потери сознания и головокружением. В течение дня самостоятельно принимали энтеросорбенты (активированный уголь, Энтеросгель, Смекта), средства для регидратации (Регидрон), противодиарейные средства (Имодиум), панкреатин (Креон) — без эффекта. Мочеиспускание и стул у всех троих без патологических изменений. После потери сознания к В. была вызвана бригада скорой медицинской помощи, оценившая её состояние как средней тяжести: сыпи нет; живот мягкий, безболезненный; артериальное давление 100/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 72/мин. От госпитализации пострадавшая В. отказалась.

Примерно через час после появления симптомов бригада скорой медицинской помощи прибыла также к П.: состояние средней тяжести; кожа влажная, обычной окраски; живот мягкий и болезненный во всех отделах; артериальное давление 120/60 мм рт.ст., пульс 80 уд./мин. Пострадавшая П. оставлена дома, рекомендован водный режим.

К полудню Е. ввиду сохранения симптомов и многократной (до 5 раз) рвоты была госпитализирована по настоянию родственников. За время лечения отмечала гипертермию до 38,8°C.

Состояние В. также не улучшалось, в связи с чем ближе к вечеру вновь была вызвана бригада скорой медицинской помощи, оценившая её состояние как тяжёлое, сознание ясное. При объективном осмотре кожа сухая и бледная, без сыпи; артериальное давление 90/60 мм рт.ст., пульс 90 уд./мин; живот мягкий, безболезненный. Проведена инфузионная терапия, на фоне которой состояние средней тяжести. Принято решение о госпитализации пациентки.

По прибытии последней бригады (поздним вечером) к П. состояние оценено как тяжёлое, поведение беспокойное, сознание ясное. В течение дня рвота до 15 раз. На момент осмотра частота сердечных сокращений до 140/мин, артериальное давление до 55/25–60/30 мм рт.ст. Проведены инфузионная терапия, вазопрессорная поддержка (Норадреналин) с положительным эффектом: артериальное давление 100/60 мм рт.ст.

Данные медицинских документов

В стационарах была исключена пищевая токсикоинфекция, однако результаты химико-токсикологического исследования биологических объектов до начала терапии отсутствуют. Какие-либо биологические объекты (кровь, моча, рвотные массы,

промывные воды) из стационара для проведения химико-токсикологических исследований следователем не предоставлены.

Пациентка П., 15 лет, провела в стационаре 10 ч 50 мин. Во время транспортировки в стационар парентерально вводились растворы Рингера 500 мл, Ацесоль 400 мл; начата вазопрессорная поддержка (Норадреналин) с положительным эффектом: артериальное давление до 110/60 мм рт.ст. При поступлении в стационар общее состояние крайне тяжёлое; пациентка ориентирована в пространстве, времени и собственной личности; уровень сознания — поверхностное оглушение (шкала комы Глазго 14 баллов). Возбуждена, мечется, постоянно просит пить. При осмотре отмечается землистый оттенок кожи, её пониженная влажность, тургор снижен, цианоз губ, кончика носа, мочек ушей, передней поверхности шеи; на ощупь кожа холодная, липкая. Частота дыхательных движений 36/мин. Гемодинамика со склонностью к гипотензии: артериальное давление 76/44 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 13/мин; выраженная тахикардия, тоны сердца приглушённые. Пульс на магистральных артериях нитевидный. На кардиомониторе — синусовый ритм, депрессия сегмента ST. При исследовании системы пищеварения: живот не увеличен, вздут, пальпаторно — мягкий, безболезненный. Аускультативно перистальтика вялая; стула, рвоты нет. Симптомы раздражения брюшины отрицательные, печень и селезёнка не выступают из-под края рёберной дуги; мочеиспускание самостоятельное. На рентгенограммах лёгких лёгочные поля без патологии. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены малый гидроперитонеум, увеличение размеров печени, холецистопатия, утолщение паравезикальной клетчатки, реактивные изменения паренхимы поджелудочной железы. Лабораторно и инструментально подтверждено развитие гиповолемического шока. Получены данные за острый коронарный синдром: ишемические изменения на электрокардиограмме, значимое повышение специфических кардиомаркеров [тропонин I до 164,3 нг/мл; BNP (натрийуретический пептид типа B) до 113 пг/мл; декомпенсированный лактатацидоз (гиперлактатемия при поступлении 16 ммоль/л)]. В течение часа после госпитализации появилась одышка, пациентка предъявляла жалобы на нехватку воздуха, затруднённое дыхание; наблюдалось развитие угнетения уровня сознания до глубокого оглушения. Несмотря на вазопрессорную поддержку, развилась артериальная гипотензия до 56/41 мм рт.ст. Уровень сатурации кислорода снизился до 80% на фоне оксигенотерапии (с подачей 10 л/мин через назальные канюли).

Ввиду ухудшения состояния интубирована трахея, начата искусственная вентиляция лёгких. При санации трахеобронхиального дерева содержимого не получено. В дальнейшем состояние с отрицательной динамикой: сатурация снизилась до 68%, артериальное давление на вазопрессорной поддержке 56/44 мм рт.ст., частота сердечных сокращений 86/мин, анурия. По назогастральному зонду получено отделяемое с кровью. На вторые сутки после предполагаемого отравления отмечено резкое ухудшение состояния, зафиксирована фибрилляция желудочков. Реанимационные мероприятия проведены в полном объёме в течение 30 мин без успеха, констатирована биологическая смерть.

Из результатов прижизненных лабораторных исследований: МНО (международное нормализованное отношение) 1,38; общий белок 38 г/л, ЛДГ (лактатдегидрогеназа) 14 820 Ед/л, АЛТ (аланинаминотрансфераза) 8500 Ед/л, АСТ (аспартатаминотрансфераза) 6240 Ед/л, ГГТ (гамма-глутамилтрансфераза) 191 Ед/л, липаза 183 Ед/л, альфа-амилаза 267 Ед/л, мочевины 10,9 ммоль/л, креатинин 320,32 мкмоль/л, глюкоза 2,03 ммоль/л, аммоний 1361,59 мкмоль/л, мочевая кислота 874,5 мкмоль/л, билирубин общий 19,9 мкмоль/л, билирубин прямой 15,4 мкмоль/л.

Пациентка В., 61 год, провела в стационаре 2 часа. При поступлении общее состояние крайне тяжёлое, уровень сознания — кома. Кожа бледная, отмечается акроцианоз. Сатурация не определяется, проводилась искусственная вентиляция

лёгких. На фоне инотропной поддержки артериальное давление 70/40 мм рт.ст., пульс 80/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Анурия. Сердечный ритм восстановлен на 5-й минуте реанимации. Дыхание — искусственная вентиляция лёгких. Хрипов нет. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень и селезёнка не увеличены. По назогастральному зонду застойное отделяемое с примесью крови. Роговичные рефлексы равные, снижены. Реакция зрачков на свет в норме. Начаты антибактериальная терапия, коррекция водно-электролитных нарушений, инотропная и респираторная поддержка. В дальнейшем на фоне прогрессирования полиорганной недостаточности зафиксирована асистолия. Реанимационные мероприятия без успеха, констатирована биологическая смерть.

Из результатов прижизненных лабораторных исследований: гипергликемия (36,7 ммоль/л), МНО 1,05, общий белок 83,4 г/л, ЛДГ 509 Ед/л, АЛТ 56,7 Ед/л, АСТ 77,5 Ед/л, ГГТ 37,7 Ед/л, альфа-амилаза 54 Ед/л, мочевины 7,1 ммоль/л, креатинин 133 мкмоль/л, билирубин общий 16,0 мкмоль/л.

Из анамнеза В. известно о следующих её хронических заболеваниях: гипертоническая болезнь без сердечной недостаточности II степени; риск сердечно-сосудистых осложнений — 4; ишемическая болезнь сердца (атеросклеротический кардиосклероз); синдром ранней преждевременной реполяризации желудочков; атеросклероз брахиоцефальных артерий; атеросклеротическая энцефалопатия; нарушение гликемии натощак; заболевания мочеполовой системы (интрамуральная лейомиома матки, постменопаузальный атрофический вагинит, параовариальная киста, кисты почек, опущение стенок влагалища); остеохондроз позвоночника; первичный гонартроз; хронический бронхит.

К началу проведения вскрытия трупов П. и В. в гомогенате пробы остатков арбуза, содержащем мякоть и кожуру, обнаружен лямбда-цигалотрин в концентрации $0,12 \pm 0,004$ мг/кг и 0,001 мг/кг (в двух центрах). Патогенных микроорганизмов и их токсинов в пробе не обнаружено.

Внешний осмотр и внутреннее исследование

Труп В., пожилой женщины массой 70 кг, удовлетворительной упитанности, доставлен на судебно-медицинское исследование после патологоанатомического вскрытия (при патологоанатомическом исследовании кожа бледная, эластичная, каких-либо указаний на наличие или отсутствие желтушности, кровоизлияний, высыпаний и отёков нет).

Труп П. — подросток женского пола массой 62 кг, правильного телосложения, удовлетворительной упитанности, кожа серо-розовая, эластичная, умеренно влажная.

При судебно-медицинском исследовании в обоих случаях отсутствует желтушность кожи, внутрикожных кровоизлияний вне следов медицинских инъекций не выявлено, на коже высыпаний и отёков нет, специфических запахов от полостей и органов трупов также не ощущалось.

При макроскопическом исследовании трупов обеих женщин отмечены резкие гемодинамические нарушения во внутренних органах с точечными и пятнистыми кровоизлияниями в серозных оболочках и тканях органов; очаги ишемии в ткани миокарда; отёк-набухание слизистой оболочки желудка, тонкой кишки, слепой кишки с кровавой слизью в просвете; отёк вещества головного мозга. В печени П. очаги жировой дистрофии. При исследовании трупа В. отмечено наличие признаков хронических заболеваний, отнесённых к сопутствующей патологии. В лёгких трупа П. отёк был интенсивнее — до тотального, в лёгких трупа В. — очаговый.

Результаты лабораторных исследований

При отсутствии результатов химико-токсикологических исследований проб крови и мочи пострадавшей и погибших, взятых до начала детоксикационной терапии, а также данных о наличии хронических заболеваний, в том числе генетически обусловленных, на этапе лабораторных исследований проведены тщательный анализ маркеров отравлений и поиск токсикантов и их метаболитов, в том числе в отношении различных групп пестицидов и других видов ядовитых веществ.

При биохимическом исследовании биообъектов от трупа П.: тест на сердечный тропонин I в крови положительный; концентрация глюкозы 1,4 ммоль/л, мочевины 7,7 ммоль/л, креатинина 292 мкмоль/л, миоглобина 61 440 нг/мл; активность ацетилхолинэстеразы 2,1 мкмоль (норма 1,9–2,6); в сыворотке крови активность АСТ >3000 Е/л, АЛТ >3000 Е/л, ГГТ 203 Е/л; гликоген в тканях печени, миокарда и мышцы не выявлен; содержание метгемоглобина 0,81% от общего.

При исследовании биообъектов от трупа В.: тест на сердечный тропонин I в крови резко положительный; концентрация глюкозы 20,7 ммоль/л, мочевины 3,7 ммоль/л, креатинина 233 мкмоль/л, миоглобина 122 880 нг/мл, гликозилированного гемоглобина 9,2% от общего; активность ацетилхолинэстеразы 1,4 мкмоль; гликоген в тканях печени, миокарда и мышц не выявлен; содержание метгемоглобина 15,6% от общего.

Таким образом, при посмертном биохимическом исследовании не установлено смертельных уровней снижения активности холинэстеразы и повышения содержания метгемоглобина.

При исследовании гистопрепаратов от трупов П. и В. установлен острый токсический гепатит в виде неравномерно выраженного полнокровия синусоидов и центральной вены, полнокровия артерий, мелкоочаговых центростремительных геморрагий, дисконфлексии долек, диффузной мелко-, средне-, крупновокуольной дистрофии гепатоцитов, ареактивных некрозов отдельных клеток. При исследовании гистопрепаратов от трупа В. также установлен выделительный нефроз (желтовато-бурый желчный пигмент) с мелковакуольной дистрофией нефротелия, а также ряд признаков хронических патологических процессов: кардиосклероз, гипертрофия кардиомиоцитов, слабо выраженный липоматоз-склероз поджелудочной железы и умеренный склероз её выводных протоков.

При судебно-химических исследованиях биологических объектов от трупов обеих женщин не обнаружено свободных минеральных кислот, щелочей, нитритов (солей азотной и азотистой кислот), фтора, цианидов, хлора, хлороформа, четырёххлористого углерода, дихлорэтана, трихлорэтилена, а также этилового, пропиловых, бутиловых и амиловых спиртов, бензола, толуола, м- и о-ксилолов, этиленгликоля и пропиленгликоля.

Ввиду обнаружения лямбда-цигалотрина в гомогенате пробы остатков арбуза из квартиры дополнительно проведено судебно-химическое исследование биологических объектов от трупов для определения лямбда-цигалотрина по образцам коммерческих растворов. Исследование извлечений из крови, печени, почки, кишечника, лёгкого проводили на газовом хроматографе Agilent Technologies 6890N с масс-селективным детектором Agilent Technologies 5975°C. Кварцевая капиллярная колонка 30×0,25 мм (привитая фаза OV-5MS: 5% фенилметилсилоксан, 0,25 мкм). Скорость потока газ-носителя гелия 1,0 мл/мин, с делением потока (15:1). Температура термостата колонок: начальная 70°C (2 мин), программирование со скоростью 20°C/мин, конечная температура 280°C (17,5 мин), температура термостатов испарителя, интерфейса 280°C, температура квадруполя 150°C, масс-спектрометрического источника ионов 230°C. Идентификацию наблюдаемых на хроматограмме пиков проводили с использованием библиотеки масс-спектров W9N08.L, SUDMED2279.L, SUDMED2444.L и

автоматической системы масс-спектральной деконволюции и идентификации AMDIS. Из банок с печенью, почкой отбирали по 2 мл межтканевой жидкости, помещали в пробирки ёмкостью 15 мл, добавляли 4 мл дистиллированной воды, 0,5 мл 50% раствора едкого калия. Реакционную смесь перемешивали и нагревали в течение 20 мин при 60°C. После охлаждения к гидролизату добавляли концентрированную соляную кислоту до pH 7 (~300 мкл) и проводили экстракцию 5 мл гексана: этилацетат (7:1) при встряхивании в течение 10 мин. После центрифугирования (3000 об./мин) верхний органический слой отделялся, нижний водный слой подкисляли концентрированной соляной кислотой до pH 2 и экстрагировали 5 мл гексана: этилацетат (7:1) при встряхивании в течение 10 минут. Экстракты (pH 7 и pH 2) объединяли и фильтровали через фильтр с безводным сульфатом натрия. Фильтр промывали 5 мл экстрагента, полученный фильтрат упаривали в фарфоровой чашке при комнатной температуре. Сухой остаток с помощью метанола переносили в вialу ёмкостью 1,5 мл, добавляли с помощью шприца по 50 мкл гексана, флаконы интенсивно встряхивали, центрифугировали (6000 об./мин), через 5 мин вводили по 1 мкл в испаритель хроматографа. На хроматограммах каких-либо пиков, имеющих токсикологическое значение, не наблюдали. Затем в вialы добавляли по 10 мкл внутреннего стандарта атропина (0,05 мг/мл) и смесь упаривали досуха в токе азота при температуре 60°C. Во флаконы с сухими остатками извлечений с помощью шприца вводили по 50 мкл реактива БСА (бис-триметилсилилацетамид), флаконы интенсивно встряхивали, центрифугировали (6000 об./мин), через 5 мин вводили по 1 мкл в испаритель хроматографа. На полученных хроматограммах наблюдали хроматографические пики внутреннего стандарта атропина: печень, 11,742 мин — атропин ТМС (96%); почка, 11,731 мин — атропин ТМС (92%). Пиков метаболитов цигалотрина — альфа-гидрокси-3-феноксibenзонитрила (m/z 198, 181, 169, 141, 115, 77, 51 а.е.м., где m/z — отношение массы частицы к ее заряду, а.е.м. — атомная единица массы), 3-феноксифенилуксусной кислоты (m/z 228, 183, 77, 51, 168, 91, 39, 89 а.е.м.) — не наблюдали.

По вышеизложенной методике исследовали 2 мл бланковой крови, в которую добавляли 0,1 мкл 5% цигалотрина (коммерческое химическое средство). В пробирку ёмкостью 15 мл с 2 мл крови добавляли 5 мл гексана, 2 г безводного сульфата натрия и проводили экстракцию при встряхивании в течение 10 мин (экстракцию повторяли 2 раза). После центрифугирования (3000 об./мин) верхний органический слой отделяли, объединённые экстракты фильтровали через безводный сульфат натрия и упаривали при комнатной температуре. Сухой остаток с помощью метанола переносили в вialу ёмкостью 1,5 мл, добавляли 10 мкл внутреннего стандарта атропина (0,05 мг/мл), смесь упаривали досуха в токе азота при температуре 60°C. Во флакон с сухим остатком извлечения с помощью шприца вводили 50 мкл реактива БСА (бис-триметилсилилацетамид), флакон интенсивно встряхивали, центрифугировали (6000 об./мин), через 5 мин вводили 1 мкл в испаритель хроматографа. На полученной хроматограмме наблюдали хроматографические пики: 12,803 мин — лямбда-цигалотрин (94%), 14,058 мин — циперметрин (98%), 11,543 мин — атропин ТМС (95%) [лямбда-цигалотрин и циперметрин входят в состав коммерческого химического средства]. На хроматограммах, полученных при исследовании извлечений из крови, печени, почки, кишечника, лёгкого, по масс-спектрам из приведённых выше библиотек в пределах чувствительности масс-селективного детектора цигалотрин (m/z 181, 197, 208, 141, 77, 199, 209, 180, 182 а.е.м.) и циперметрин (m/z 163, 165, 181, 91, 77, 51, 127, 208, 209, 152 а.е.м.) не идентифицированы. Таким образом, в биоматериале трупов П. и В. лямбда-цигалотрин не обнаружен.

Во всех фрагментах левого желудочка сердца и межжелудочковой перегородки от трупов П. и В. методом атомно-абсорбционной спектроскопии установлено соотношение концентраций ионов калия и натрия менее 2,5 относительных единиц, что

свидетельствует о наличии очагов ишемии. Качественное и количественное содержание элементов во фрагментах печени, почки, желудка, лёгкого и кишечника от трупов П. и В., определённое методом оптико-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, не превышало допустимых норм.

Результаты моделирования отравления в эксперименте

Для лямбда-цигалотрина (обнаруженного в гомогенате пробы арбуза из квартиры) нами не найдено анализа результатов посмертных биохимических исследований у животных при различной клинической и патоморфологической картине в литературных источниках. Именно поэтому для подтверждения возможности получения сходной биохимической и морфологической картины при отравлении лямбда-цигалотрином нами дополнительно было смоделировано такое отравление у крыс с последующими лабораторными исследованиями.

Модель создавалась в группе из 6 самцов половозрелых беспородных лабораторных крыс массой тела 475 ± 75 г при внутрижелудочном введении после кормления пипеткой коммерческого химического средства, содержащего 5% цигалотрина, разведённого физиологическим раствором до объёма 1 мл. Все животные после введения раствора имели постоянный доступ к воде и корму. При работе с лабораторными животными соблюдены этические принципы. Животные получали раствор в следующих дозировках: 50 (1), 22,6 (4) и 12,5 (1) мг/кг массы тела. Смерть животного при дозировке 50 мг/кг наступила в течение 2–4 ч; при дозировке 22,6 мг/кг смерть у двух животных наступила в течение 4–16 ч, у двух других животных при дозировке 22,6 мг/кг после диареи на вторые сутки наблюдалось постепенное восстановление двигательной активности; при дозировке 12,5 (1) мг/кг у животного отмечено снижение двигательной активности, восстановление которой наблюдали к концу первых суток.

При макроскопическом исследовании животного, погибшего при отравлении в дозировке 50 мг/кг, отмечены резкое полнокровие внутренних органов с пёстрыми участками неравномерного кровенаполнения в сердце, выраженный отёк лёгких, переполнение мочевого пузыря.

При вскрытии трупов погибших животных при дозировке 22,6 мг/кг отмечены мелкие очаги жировой дистрофии в полнокровной ткани печени, полнокровие почек и сердца, жидкая кровь в сердце и крупных сосудах, очаговый отёк лёгких, дистрофия поджелудочной железы. При вскрытии трупов выживших на первые сутки животных при дозировке 22,6 мг/кг наблюдались лишь единичные желтоватые салные пятна в ткани печени. При биохимическом исследовании биообъектов от трупов погибших животных при дозировке 22,6 мг/кг: альбумин 48,8 г/л; в сыворотке крови активность АСТ (905 Е/л); ЩФ (щелочная фосфатаза) 600 Е/л. При биохимическом исследовании биообъектов от трупов выживших на первые сутки животных при дозировке 12,5 мг/кг: общий белок 80,2 г/л, альбумин 54,1 г/л; в сыворотке крови активность АСТ (133,5 Е/л), АЛТ (52,5 Е/л), ЩФ (440 Е/л). Оценка показателей проводилась с учётом нормальных значений для данных животных.

Полученный после вскрытия материал фиксировали, часть подвергли гистологической проводке и окраске гематоксилином и эозином, по Рего; выполнена PAS-реакция. Из оставшейся части материала путём заморозки с последующим изотомлением срезов получены препараты, окрашенные суданом III. Полученная гистологическая картина у животных соответствовала изменениям, обнаруженным при исследовании трупов П. и В. Каких-либо специфических изменений нами не выявлено.

Судебно-медицинский диагноз и выводы

У П. установлен следующий судебно-медицинский диагноз.

«Основное заболевание. Отравление деструктивным ядом с преимущественным поражением печени и почек: острый токсический гепатит; эрозивный гастроэнтероколит, ареактивный некроз стенки тонкой кишки; кровянистая слизь в просвете желудка, тонкой и слепой кишки.

Осложнения основного заболевания. Печёчно-почечная недостаточность: биохимическое исследование крови (дата): ЛДГ 14 820 ед/л, АЛТ 8500 ед/л, АСТ 6240 ед/л, ГГТ 191 ед/л, липаза 183 ед/л, альфа-амилаза 267 ед/л, мочевина 10,9 ммоль/л, креатинин 320,32 мкмоль/л, аммоний 1361,59 мкмоль/л, мочевая кислота 874,5 мкмоль/л. Резкие гемоциркуляторные нарушения во внутренних органах, множественные кровоизлияния в серозных оболочках и тканях органов. Выделительный и некротический нефроз. Отёк, дистелектаз, интраальвеолярные геморрагии в ткани лёгких. Отёк головного и спинного мозга. Двусторонний гидроторакс (300 мл справа и слева), асцит (200 мл).

Реанимационные и медицинские мероприятия: катетеризация правой бедренной вены, левой бедренной артерии; интубация трахеи.

У В. установлен следующий судебно-медицинский диагноз.

«Основное заболевание. Отравление деструктивным ядом с преимущественным поражением печени и почек: острый токсический гепатит; эрозивный гастроэнтерит, эрозивный колит; кровянистая слизь в просвете желудка и тонкой кишки.

Осложнения основного заболевания. Печёчно-почечная недостаточность: биохимическое исследование крови (дата): креатинин 133,0 мкмоль/л, ЛДГ 509,0 ед/л, АЛТ 56,7 ед/л, АСТ 77,5 ед/л, КФК (креатинкиназа) 1479,0 ед/л, КФК-МВ 73,9 ед/л. Выделительный нефроз. Резкие гемоциркуляторные нарушения во внутренних органах, множественные кровоизлияния в серозных оболочках и тканях органов. Очаговый отёк лёгких. Отёк мозга.

Реанимационные и медицинские мероприятия. Интубация трахеи (дата); катетеризация правой подключичной вены (дата); реанимационные мероприятия (дата).

Сопутствующие заболевания. Атеросклероз аорты II стадии, II степени, венечных артерий (II стадии, II степени, стеноз 30%). Мелкоочаговый кардиосклероз. Пневмосклероз, хронический бронхит вне обострения. Жировой гепатоз. Фиброз поджелудочной железы. Микрофолликулярная гиперплазия щитовидной железы».

На основании комплексного анализа обстоятельств дела, клинической картины, результатов прижизненных лабораторных и инструментальных исследований, результатов судебно-экспертных посмертных исследований (макро- и микроскопических, биохимических, судебно-химических), а также моделирования предполагаемого отравления у животных в условиях, приближённых к таковым у умерших, с последующим сопоставлением аналогичного набора данных сделан вывод о том, что смерть П. и В. наступила от отравления деструктивным ядом с преимущественным поражением печени и почек, при этом точное химическое вещество проведёнными исследованиями установить не представилось возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении судебно-медицинских исследований в описанных случаях учитывались сведения о приёме пищевого продукта, в остатках которого обнаружен конкретный токсикант — синтетический пиретроид лямбда-цигалотрин. Гигиенические нормативы по максимально допустимым уровням лямбда-цигалотрина в арбузах не

установлены, исследований по определению лямбда-цигалотрина в различных партиях арбузов также нами не обнаружено. Однако для различных коммерческих средств на основе лямбда-цигалотрина в инструкциях имеется множество указаний на обязательное накрывание пищевых продуктов при обработке помещений этими средствами, а также тщательную обработку поверхностей, контактирующих с продуктами питания, адсорбирующими лямбда-цигалотрин.

Обнаруженные концентрации его ниже уровня, соответствующего летальному для теплокровных животных. В то же время неизвестна исходная концентрация токсиканта на момент употребления в пищу арбуза погибшими.

Следует отметить, что на догоспитальном этапе пациенты принимали противодиарейное средство, в состав которого входит лоперамид. Лоперамид замедляет пассаж кишечного содержимого и уменьшает выделение жидкости и электролитов, метаболизируется в печени. Таким образом, приём лоперамида при подозрении на отравление веществом химической этиологии нецелесообразен и может повлиять на течение отравления. У погибших клинически была исключена пищевая токсикоинфекция, а судебно-химическими исследованиями были исключены наиболее распространённые токсиканты, которые могли дать сходную морфологическую картину. Однако невозможность предоставления прижизненного биологического материала (при отборе проб до начала лечения) для химико-токсикологических исследований усложнила задачу как при постановке диагноза в клинике, так и при последующем посмертном исследовании.

Каких-либо хронических заболеваний, в том числе генетически обусловленных, которые могли самостоятельно привести к развитию описанной симптоматики у П. и В., прижизненно не установлено.

Описанная в публикациях клиническая картина в случаях отравления пиретроидами неспецифична и разнообразна: через 4–48 ч после употребления появляются боль в горле, тошнота, рвота, боль в животе, головокружение, головная боль, слабость; в более тяжёлых случаях развиваются кома и судороги [6–8]. Прогноз выживания зависит как от концентрации токсиканта, так от характеристики вещества-«переносчика» в составе раствора [9, 10] и времени начала интенсивной терапии [11]. У лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе при отравлении пиретроидами осложнения развиваются чаще [12]. В 39,3% случаев отравления пиретроидами имеют атипичные проявления, доминирующим из которых является дыхательная недостаточность [13].

Имеются результаты экспериментальных исследований на животных, свидетельствующие о том, что на клиническую картину и патогенез токсического действия пестицидов влияют коморбидные состояния [14, 15].

При сопоставлении результатов микроскопического исследования материала от погибших и данных литературы сходная морфологическая картина обнаружена нами в ряде освещённых в литературе экспериментов на животных. Так, в экспериментальной работе В.И. Герунова и Т.В. Герунова продемонстрирована полноценная патоморфологическая картина отравления лямбда-цигалотрином на половозрелых беспородных лабораторных крысах, которым вводили в желудок препарат в дозе 500 мг/кг (что значительно превышает установленные для животных средние смертельные концентрации [16–18]), при этом наиболее выраженные изменения наблюдали у животных, погибших через 10–12 ч после отравления [19].

Установлено, что некоторые синтетические пиретроиды могут через кожу поступать в системный кровоток животных, запуская цепочку патологических реакций: при капельном нанесении на кожу средств для борьбы с эктопаразитами домашних животных, содержащих в составе синтетические пиретроиды, с нарушением технологии, у животного отмечали гипертермию, угнетение состояния, тремор, а при биохимическом исследовании крови — снижение активности ЩФ [20].

Изменение биохимических показателей зарегистрировано при внутрижелудочном введении крысам цианопретроидов в абсолютно смертельной дозе: при исследовании материала после уоя животных установлено повышение активности АЛТ, АСТ и ЩФ по сравнению с контролем [21]. Кроме того, другие исследователи наблюдали снижение уровня глобулинов и повышение активности АЛТ и АСТ в анализе крови в динамике у животных (свиней), в присутствии которых проводилась экспериментальная обработка помещений синтетическими претроидами [22].

При моделировании отравления лямбда-цигалотрином на крысах нами получены результаты посмертного исследования биохимических показателей, изменения в которых наблюдались и при исследовании материала погибших.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведённые случаи из практики показывают значение профилактики смертельных исходов отравлений химической этиологии. С нашей точки зрения, самолечение и отказ от госпитализации являются важным фактором, которые могут повлиять как на течение, так и на исход отравления. Кроме того, на этапе поступления в стационар пациентов с подозрением на отравление крайне важно обеспечить сбор биоматериала (крови, мочи, первой порции промывных вод, рвотных масс) и применение скрининговых процедур исследования токсикологически важных веществ, в том числе претроидов, в объектах биологического происхождения. В связи с этим профилактика смертельных исходов отравлений химической этиологии должна включать как обучение населения, так и совершенствование алгоритмов работы медицинского персонала.

Для судебно-медицинской практики обязательным элементом диагностического процесса в случаях подозрений на смерть в результате отравления химической этиологии является работа с предоставленными материалами дела, тщательное изучение обстоятельств и медицинской документации, а также работа со следователем, в том числе для получения сравнительных образцов токсикантов и прижизненно изъятого биологического материала из стационара или из архива химико-токсикологической лаборатории. Ценным дополнением к комплексу проведённых исследований также является моделирование отравления в эксперименте на животных.

Химико-токсикологические и судебно-химические исследования в таких случаях должны носить скрининговый характер с максимально широкими возможностями обнаружения токсикологически важных веществ с учётом пределов их обнаружения, в том числе претроидов, используемых на территории Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение работы и подготовку статьи, прочли и одобрили

финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: И.О. Чижикова — существенный вклад в анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Д.В. Горностаев — существенный вклад в дизайн исследования и получение результатов, написание статьи; С.В. Шигеев — существенный вклад в интерпретацию результатов, внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациентов на публикацию медицинских данных в журнала Судебная медицина.

Благодарности. Авторы выражают благодарность д.м.н. Ольге Генриховне Асташкиной за активную консультацию в вопросах интерпретации лабораторных исследований.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. I.O. Chizhikova — a substantial contribution to the analysis of data and interpretation of data for the work, drafting the work; D.V. Gomostaev — a substantial contribution to the design of the work and obtaining results, drafting the work; S.V. Shigeev — a substantial contribution to the interpretation of data for the work, revising it critically for important intellectual content.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients' legal representatives for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Forensic Medicine.

Acknowledgment. The authors thank Dr. Sci. (med.) Olga G. Astashkina for active consultation on the interpretation of laboratory tests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hudson N.L., Kasner E.J., Beckman J., et al. Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures 11 states, 2000–2008 // *Am J Indust Med.* 2014. Vol. 57, N 1. P. 15–30. doi: 10.1002/ajim.22216
2. Курдиль Н.В., Иващенко О.В., Струк В.Ф., Богомол А.Г. Особенности острых отравлений пестицидами в условиях города: карбаматы, пиретроиды, неоникотиноиды // *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 4. С. 37–42.
3. Khemiri R., Côté J., Fetoui H., Bouchard M. Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data // *Toxicol Letters.* 2017. N 276. P. 115–121. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.05.022
4. Сивик В.В., Затымина М.С., Мигунов В.С., Кинаш А.А. Судебно-медицинское значение токсического действия неустановленного вещества в структуре химической травмы // *Судебно-медицинская экспертиза.* 2019. Т. 62, № 4. С. 10–13. doi: 10.17116/sudmed20196204110

5. Зарафьянц Г.Н. Судебно-медицинская диагностика отравлений некоторыми ядовитыми грибами при летальном исходе в стационаре // Судебно-медицинская экспертиза. 2016. Т. 59, № 1. С. 22–28. doi: 10.17116/sudmed201659122-28
6. He F., Wang S., Liu L., et al. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning // Arch Toxicol. 1989. Vol. 63, N 1. P. 54–58. doi: 10.1007/BF00334635
7. Bradberry S.M., Cage S.A., Proudfoot A.T., Vale J.A. Poisoning due to pyrethroids // Toxicol Rev. 2005. Vol. 24, N 2. P. 93–106. doi: 10.2165/00139709-200524020-00003
8. Akelma H., Kilic E.T., Salik F., et al. Pyrethroid intoxication: A rare case report and literature review // Niger J Clin Pract. 2019. Vol. 22, N 3. P. 442–444. doi: 10.4103/njcp.njcp_241_18
9. Yang P.Y., Lin J.L., Hall A.H., et al. Acute ingestion poisoning with insecticide formulations containing the pyrethroid permethrin, xylene, and surfactant: A review of 48 cases // J Toxicol Clin Toxicol. 2002. Vol. 40, N 2. P. 107–113. doi: 10.1081/ctt-120004397
10. Tripathi M., Pandey R., Ambesh S.P., Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: A diagnostic dilemma and therapeutic approach // Anesthesia Analgesia. 2006. Vol. 103, N 2. P. 410–412. doi: 10.1213/01.ane.0000222470.89210.5a
11. Gunay N., Kecec Z., Cete Y., et al. Oral deltamethrin ingestion due in a suicide attempt // Bratisl Lek Listy. 2010. Vol. 111, N 5. P. 303–305.
12. Kim D., Moon J., Chun B. The initial hyperglycemia in acute type II pyrethroid poisoning // J Kor Med Sci. 2015. Vol. 30, N 4. P. 365–370. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.365
13. Cha Y.S., Kim H., Cho N.H., et al. Pyrethroid poisoning: Features and predictors of atypical presentations // Emergency Med J. 2014. Vol. 31, N 11. P. 899–903. doi: 10.1136/emmermed-2013-202908
14. Шахназаров М.А., Шахназаров А.М., Расулов М.Т., и др. Структурно-метаболические особенности компенсаторно-приспособительных процессов в гепатобилиарной системе при ацетатной язве желудка и воздействии пестицидов // Юг России: экология, развитие. 2014. Т. 9, № 4. С. 132–140.
15. Расулов М.Т., Шахназаров А.М., Шахназаров М.А., Магомедгаджиев Б.Г. Особенности репаративной регенерации ацетатной язвы желудка при хроническом воздействии пестицида хлорофоса // Юг России: экология, развитие. 2011. № 2. С. 120–125. doi: 10.18470/1992-1098-2011-2-120-125
16. National Pesticide Information Center Technical Fact Sheet. Lambda-cyhalothrin. NPIC, sponsored cooperatively by Oregon State University and the U.S. Environmental Protection Agency. 2001.
17. Cyhalothrin, Environmental Health Criteria, 99. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 1990.
18. Lambda-cyhalothrin. Pesticide Tolerances. Federal Register // The Daily J US Government. 1998. Vol. 63, N 30. P. 7291–7299.
19. Герунов В.И., Герунов Т.В. Патоморфологическая характеристика токсических эффектов лямбда-цигалотрина // Омский научный вестник. 2012. Т. 1, № 108. С. 201–203.
20. Смычкова П.Ю. Мониторинг нежелательных эффектов препаратов на основе фипронила и перметрина и их фармакокоррекция: Автореф. дис. ... канд. вет. наук. Троицк, 2017. 15 с.
21. Халикова К.Ф., Маланьев А.В., Ямалова Г.Р., Ганиев И.М. Гематологические и биохимические показатели крыс при острой интоксикации цианопиретроидами // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана. 2019. № 3. С. 223–227. doi: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-223-227
22. Герунов Т.В. Иммунотоксическое действие синтетических пиретроидов, неоникотиноидов, авермектинов и его фармакокоррекция у животных: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Краснодар, 2020. 35 с.

REFERENCES

1. Hudson NL, Kasner EJ, Beckman J, et al. Characteristics and magnitude of acute pesticide-related illnesses and injuries associated with pyrethrin and pyrethroid exposures 11 states, 2000–2008. *Am J Indust Med.* 2014;57(1):15–30. doi: 10.1002/ajim.22216
2. Kurdil NV, Ivashchenko OV, Struk VF, Bogomol AG. Features of acute pesticide poisoning in urban conditions: Carbamates, pyrethroids, neonicotinoids. *Med Emergency Conditions.* 2015;(4):37–42. (In Russ).
3. Khemiri R, Côté J, Fetoui H, Bouchard M. Documenting the kinetic time course of lambda-cyhalothrin metabolites in orally exposed volunteers for the interpretation of biomonitoring data. *Toxicol Letters.* 2017;(276):115–121. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.05.022
4. Sivik VV, Zatyamina MS, Migunov VS, Kinash AA. Forensic medical significance of the toxic effect of an unidentified substance in the structure of chemical trauma. *Forensic Med Examination.* 2019;62(4):10–13. (In Russ). doi: 10.17116/sudmed201962041105
5. Zarafyants GN. Forensic medical diagnostics of poisoning by some poisonous mushrooms with a fatal outcome in a hospital. *Forensic Med Examination.* 2016;59(1):22–28. doi: 10.17116/sudmed201659122-28
6. He F, Wang S, Liu L, et al. Clinical manifestations and diagnosis of acute pyrethroid poisoning. *Arch Toxicol.* 1989;63(1):54–58. doi: 10.1007/BF00334635
7. Bradberry SM, Cage SA, Proudfoot AT, Vale JA. Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol Rev.* 2005;24(2):93–106. doi: 10.2165/00139709-200524020-00003
8. Akelma H, Kilic ET, Salik F, et al. Pyrethroid intoxication: A rare case report and literature review. *Niger J Clin Pract.* 2019;22(3):442–444. doi: 10.4103/njcp.njcp_241_18
9. Yang PY, Lin JL, Hall AH, et al. Acute ingestion poisoning with insecticide formulations containing the pyrethroid permethrin, xylene, and surfactant: A review of 48 cases. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002;40(2):107–13. doi: 10.1081/clt-120004397
10. Tripathi M, Pandey R, Ambesh SP, Pandey M. A mixture of organophosphate and pyrethroid intoxication requiring intensive care unit admission: A diagnostic dilemma and therapeutic approach. *Anesthesia Analgesia.* 2006;103(2):410–412. doi: 10.1213/01.ane.0000222470.89210.5a
11. Gunay N, Kekec Z, Cete Y, et al. Oral deltamethrin ingestion due in a suicide attempt. *Bratisl Lek Listy.* 2010;111(5):303–305.
12. Kim D, Moon J, Chun B. The initial hyperglycemia in acute type II pyrethroid poisoning. *J Kor Med Sci.* 2015;30(4):365–370. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.365
13. Cha YS, Kim H, Cho NH, et al. Pyrethroid poisoning: Features and predictors of atypical presentations. *Emergency Med J.* 2014;31(11):899–903. doi: 10.1136/emermed-2013-202908
14. Shakhnazarov MA, Shakhnazarov AM, Rasulov MT, et al. Structural and metabolic features of compensatory and adaptive processes in the hepatobiliary system with acetate gastric ulcer and exposure to pesticides. *South Russia: Ecology Development.* 2014;9(4):132–140. (In Russ).
15. Rasulov MT, Shakhnazarov AM, Shakhnazarov MA, Magomedgadzhiev BG. Features of reparative regeneration of acetate gastric ulcer under chronic exposure to the pesticide chlorophos. *South Russia: Ecology Development.* 2011;(2):120–125. (In Russ). doi: 10.18470/1992-1098-2011-2-120-125
16. National Pesticide Information Center Technical Fact Sheet. Lambda-cyhalothrin. NPIC, sponsored cooperatively by Oregon State University and the U.S. Environmental Protection Agency. 2001.
17. Cyhalothrin, Environmental Health Criteria, 99. World Health Organization. Geneva, Switzerland; 1990.

18. Lambda-cyhalothrin. Pesticide Tolerances. Federal Register. *The Daily J US Government*. 1998;63(30):7291–7299.
19. Gerunov VI, Gerunov TV. Pathomorphological characteristics of toxic effects of lambda-cyhalothrin. *Omsk Scientific Bulletin*. 2012;1(108):201–203. (In Russ).
20. Smyslova PY. Monitoring of undesirable effects of drugs based on fipronil and permethrin and their pharmacocorrection [dissertation abstract]. Troitsk; 2017. 15 p. (In Russ).
21. Khalikova KF, Malanyev AV, Yamalova GR, Ganiev IM. Hematological and biochemical parameters of rats with acute cyanopyrethroids intoxication. *Scien Notes Kazan State Acad Veterinar Med N.E. Bauman*. 2019(3):223–227. doi: 10.31588/2413-4201-1883-239-3-223-227
22. Gerunov TV. Immunotoxic effect of synthetic pyrethroids, neonicotinoids, avermectins and its pharmacocorrection in animals [dissertation abstract]. Krasnodar; 2020. 35 p.

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
<p>* Чижикова Инна Олеговна; адрес: Россия, 115516, Москва, Тарный проезд, д. 3; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6520-9540; e-mail: Inna.o.chizhikova@gmail.com</p>	<p>* Inna O. Chizhikova; address: 3 Tarny passage, 115516 Moscow, Russia; ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6520-9540; e-mail: Inna.o.chizhikova@gmail.com</p>
<p>Горностаев Дмитрий Викторович, канд. мед. наук; ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2416-3627; e-mail: gornost@yandex.ru</p>	<p>Dmitry V. Gornostaev, MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2416-3627; e-mail: gornost@yandex.ru</p>
<p>Шигеев Сергей Владимирович, д-р мед. наук; ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2219-5315; e-mail: Shigeev@mail.ru</p>	<p>Sergey V. Shigeev, MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2219-5315; e-mail: Shigeev@mail.ru</p>
<p>* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author</p>	