

М.Г. Проданчук, Г.М. Балан, Н.В. Курділь, А.В. Басанець, П.Г. Жмілько, О.П. Кравчук
Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Київ, Україна

ГАЗОПОДІБНИЙ ХЛОР: МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ ТОКСИЧНОСТІ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИЧНІ БІОМАРКЕРИ ТА СУЧАСНА ЛІКУВАЛЬНА СТРАТЕГІЯ

РЕЗЮМЕ. Актуальність. Бойові дії на території України супроводжуються руйнуванням інфраструктури міст, промислових підприємств, що критично підвищило ризик викиду токсичних газів (у тому числі – хлору) і виникнення масових отруєнь.

Мета. Узагальнити сучасні знання про молекулярні механізми токсичності газоподібного хлору, клінічні біомаркери токсичного процесу та сучасну лікувальну стратегію.

Матеріали та методи. Інформаційні дані Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з питань надзвичайних ситуацій (ДСНС), Американської служби здоров'я (CDC), Американської асоціації центрів контролю отруєнь (AAPCC), матеріали наукових бібліотек PubMed, Medline, Elsevier та дані власних досліджень. Використані контент-аналіз, системний і порівняльний аналізи.

Результати та їх обговорення. Хімічні аварії з викидом хлору і виникненням масових отруєнь реєструються в різних країнах. Досі механізми токсичної дії хлору залишаються остаточно не вивченими, особливо – на рівні внутрішньоклітинних структур. Результати останніх досліджень демонструють, що іритативні та іритативно-некротичні ефекти викликають безпосередньо не молекули хлору, а продукти їхньої гідратації – соляна та хлорнуватиста кислоти. Зазначені кислоти безпосередньо забезпечують високу продукцію реактивних супероксидів і нітрогенних оксидантів, що формують окисний стрес не тільки в епітеліальних клітинах слизової оболонки бронхолегеневих структур, але і в більш глибоких тканинах. Виникає деструкція клітин миготливого епітелію, порушується функціонування іонних каналів та підвищується проникність клітинних мембран, розвиваються реакції запалення: гіперемія, набряк, бронхоспазм і деструкція сурфактанту. Зазначеним процесам сприяє масивний викид біологічно активних речовин – прозапальних цитокінів – IL-1 β , IL-6, IL-18, внутрішньоядерного фактору (NF- κ B), фактору некрозу пухлини (TNF- β), δ -ізопростану – одного з основних біомаркерів окисного стресу та ін. Ці процеси обумовлюють: пошкодження внутрішньоклітинних структур, особливо мітохондрії; дисбаланс у функціонуванні сигнальної молекули цАМФ і порушення процесів аутофагії; зниження енергетичного потенціалу клітин з розвитком ендотеліальної дисфункції; порушення судинних механізмів гомеостазу NO як у клітинах дихальних шляхів, так і поза легенями, що сприяє анатомічному пошкодженню і порушенню функції органів серцево-судинної системи та нирок.

Висновки. Механізм токсичної дії хлору на рівні внутрішньоклітинних структур беззаперечно потребує подальшого вивчення. Іншим актуальним напрямком досліджень може бути пошук нових чутливих біомаркерів токсичного процесу, які дозволять об'єктивно оцінювати тяжкість отруєння і підвищити ефективність доволі складного процесу лікування пацієнтів в умовах відсутності антидотів.

Ключові слова: газоподібний хлор, токсичність, механізм дії, гострі отруєння, лікування отруєнь.

M. Prodanchuk, G. Balan, N. Kurdil, A. Basanets, P. Zhminko, O. Kravchuk
LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise),
Kyiv, Ukraine

CHLORINE GAS: MOLECULAR MECHANISMS OF TOXICITY, CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSTIC BIOMARKERS AND MODERN TREATMENT STRATEGY

Abstract. The hostilities on the territory of our state are accompanied by the destruction of the infrastructure of cities and industrial enterprises, which critically increased the risk of toxic gas emissions (including chlorine) and the occurrence of mass poisoning.

Aim. To summarize modern knowledge about the molecular mechanisms of chlorine gas toxicity, clinical biomarkers of the toxic process, and modern treatment strategy.

Material and Methods. Information data of the Ministry of Health of Ukraine, the State Emergency Service of Ukraine (SES of Ukraine), the American Health Service (CDC), the American Association of Poison Control Centers (AAPCC), materials of scientific libraries PubMed, Medline, Elsevier. Content analysis, systematic and comparative analysis were used.

Results and their Discussion. Chemical accidents with the release of chlorine and the occurrence of mass poisonings are registered in various countries. Until now, the mechanisms of the toxic action of chlorine remain completely unstudied, especially at the level of intracellular structures. The results of recent studies demonstrate that irritant and irritant-necrotic effects are not directly caused by chlorine

molecules, but by their hydration products – hydrochloric and hypochlorous acids. These acids directly provide a high production of reactive superoxides and nitrogen oxidants, which form oxidative stress in the epithelial cells of the mucous membrane of the bronchopulmonary structure in deeper tissues. The destruction of the cells of the ciliated epithelium occurs, the functioning of ion channels is disturbed and the permeability of cell membranes increases, inflammatory reactions develop: hyperemia, edema, bronchospasm, and surfactant destruction. These processes are facilitated by a massive release of biologically active substances – proinflammatory cytokines – IL-1 β , IL-6, IL-18, nuclear factor (NF- κ B), 8-isoprostane and tumor necrosis factor (TNF- β) – one of the main biomarkers of oxidative stress. These processes cause: damage to intracellular structures – mitochondria; imbalance in the functioning of the signaling molecule cAMP and disruption of autophagy processes; a decrease in the energy potential of cells with the development of endothelial dysfunction, a violation of the vascular mechanisms of NO homeostasis, both in the cells of the respiratory tract and outside the lungs, which contributes to anatomical damage and impaired function of the organs of the cardiovascular system and kidneys.

Conclusion. The mechanism of the toxic action of chlorine at the level of intracellular structures undoubtedly requires further study. Another relevant direction of research may be the search for new sensitive biomarkers of the toxic process, which will allow us to objectively assess the severity of poisoning and increase the effectiveness of the rather complex process of treating patients, in the absence of antidotes.

Key Words: chlorine gas, toxicity, mechanism of action, acute poisoning, treatment of poisoning.

Вступ. Хлор не випадково є лідером у рейтингах високотоксичних і аварійно небезпечних хімічних речовин, адже у великих обсягах використовується в багатьох галузях промисловості: хімічній, металургійній, нафтопереробній, паперово-целюлозній, текстильній, фармацевтичній та інших.

Нині у світі налічується приблизно 500 виробників хлорно-лужних речовин і понад 650 заводів із загальною виробничою потужністю 58 мільйонів метричних тонн хлору та 62 мільйони метричних тонн його побічного продукту – каустичної соди (гідроксиду натрію) на рік. Обсяг виробництва хлору в Європі станом на 2020 р. становив 9,2 мільйона метричних тонн. Сьогодні понад 60 % світового виробництва хлору – це приблизно 20 млн. тонн на рік – застосовуються для органічного синтезу, 10–20 % йде на виробництво неорганічних сполук, ще 5–15 % – на відбілювання целюлози і тканин, а 2–6 % – на санітарні потреби.

Хлор зберігають та транспортують до місць споживання лише в зрідженому стані. Найбільш поширений спосіб – зберігання під тиском, що відповідає тиску насиченої пари хлору при температурі навколишнього середовища. Зріджений хлор транспортують у залізничних цистернах, контейнерах та балонах, які одночасно можуть бути тимчасовими сховищами. При руйнуванні ємності відбувається бурхливе (залежно від тиску) випаровування хлору. Хлор, що миттєво випаровується, залежить від температури рідкого хлору, чим більша його температура, тим більша частка хлору практично миттєво випаровується при аварійному викиді. При цьому утворюється так звана первинна хмара з концентраціями, які

Introduction. It is not by chance that chlorine is the leader in the rankings of highly toxic and accident-hazardous chemicals, as it is used in large volumes in many industries: chemical, metallurgical, oil refining, pulp and paper, textile, pharmaceutical, and others.

There are currently about 500 chlor-alkali manufacturers and over 650 plants worldwide with a total production capacity of 58 million metric tons of chlorine and 62 million metric tons of its byproduct, caustic soda (sodium hydroxide), per year. The volume of chlorine production in Europe as of 2020 was 9.2 million metric tons. Today, more than 60 % of the world's production of chlorine – that is more than 20 million tons per year – is used for organic synthesis, 10–20 % is used for the production of inorganic compounds, another 5–15 % – for bleaching cellulose and fabrics and 2–6 % for sanitary needs.

Chlorine is stored and transported to places of consumption only in liquid form. The most common way of storing and transporting liquid chlorine is storage under pressure corresponding to the pressure of saturated chlorine vapor at ambient temperature. Liquefied chlorine is transported in railway tanks, containers and cylinders, which can also be temporary storage facilities. When the container is destroyed, rapid (depending on the pressure) evaporation of chlorine occurs. The proportion of chlorine that evaporates instantly depends on the temperature of liquid chlorine, the higher its temperature, the greater the proportion of chlorine that evaporates almost instantly during an emergency release. At the same

значно перевищують смертельні. Тривалість уражуючої дії первинної хмари хлору на невеликій відстані від місця аварії становить від кількох десятків секунд до кількох хвилин. Газоподібний хлор у 2,5 раза важчий за повітря, тому хмара хлору переміщується в напрямку вітру близько до землі. Він має хорошу проникаючу здатність, може накопичуватись у низьких ділянках місцевості, підвалах будинків, колодязях, тунелях та захисних спорудах, що не мають протихімічного захисту.

Через бойові дії на південному сході нашої держави, постійні артилерійські обстріли та ракетні удари військ РФ посилюється ризик витоку хлорного газу при руйнуванні окремих промислових підприємств. Це може супроводжуватися масовими отруєннями серед цивільного населення та військовослужбовців. Отже, виникла необхідність оновлення інформації про токсичність газоподібного хлору, механізми його дії, а також узагальнення сучасних науково-методичних підходів з діагностики та лікування гострих інгаляційних отруєнь хлором, аби підвищити рівень поінформованості токсикологів та лікарів інших спеціальностей.

Мета. Узагальнити сучасні знання про молекулярні механізми токсичності газоподібного хлору, клінічні біомаркери токсичного процесу і сучасну лікувальну стратегію.

Матеріали та методи. Проаналізовано дані відкритих джерел публічної і наукової інформації з теми дослідження. Використано звіти Державної служби з надзвичайних ситуацій України (ДСНС України), Американської служби здоров'я (CDC), Американської асоціації центрів контролю отруєнь (AAPCC). Здійснено аналітичний огляд публікацій наукових бібліотек PubMed, Medline, Elsevier. Використано методи контент-аналізу, системного та порівняльного аналізу.

Результати досліджень та їх обговорення. Епідеміологія гострих отруєнь хлором. В Україні завжди існував достатньо високий ризик виникнення надзвичайних ситуацій (НС), пов'язаних з викидом або загрозою викиду високотоксичних хімічних речовин через функціонування на території держави 931 об'єкта, на яких зберігалось, або використовувалося у виробничій діяльності більше 308 тис. тонн небезпечних хімічних речо-

time, a so-called primary cloud is formed with concentrations that significantly exceed lethal concentrations. The duration of the impressive action of the primary chlorine cloud at small distances from the accident site will be from several tens of seconds to several minutes. Chlorine gas is 2,5 times heavier than air, so the chlorine cloud moves downwind close to the ground. It has a good penetrating ability in leaky structures and can accumulate in low areas, basements of buildings, wells, tunnels, and protective structures that are not protected from chemicals.

Considering that in connection with the hostilities in the southeast of our country as a result of constant artillery shelling and missile strikes by the Russian army, the risk of leaking chlorine gas during the destruction of certain industrial enterprises, which may be accompanied by mass poisoning among the civilian population and military personnel, is extremely high, there is a need to update information about the toxicity of gaseous chlorine, the mechanisms of its action, as well as the generalization of modern scientific and methodological approaches to the diagnosis and treatment of acute inhalation poisoning with chlorine, to increase the level of awareness of toxicologists and doctors of other specialties.

Aim. To summarize modern literary data on the toxicity of chlorine gas, the mechanisms of its toxic action, early diagnosis of clinical manifestations of acute poisoning and the principles of their rational treatment and rehabilitation of victims.

Materials and Methods. Analyzed data from open sources of public and scientific information on the research topic. The reports of the State Emergency Service of Ukraine (SES of Ukraine), the American Health Service (CDC), and the American Association of Poison Control Centers (AAPCC) were used. An analytical review of the publications of scientific libraries PubMed, Medline, Elsevier was carried out. Content analysis, systematic and comparative analysis were used.

Research results and their discussion. Epidemiology of acute chlorine poisoning. In Ukraine, there has always been a high risk of emergency situations (ES) associated with the release or threat of release of highly toxic chemical substances directly related to the

вин, у тому числі: понад 4 тис. тонн хлору, 202 тис. тонн аміаку та приблизно 101 тис. тонн інших небезпечних хімічних речовин [1].

Хлор використовується при виробництві гуми, пластмас, акумуляторів, пестицидів. Великі його обсяги (двоокиси хлору) застосовуються як дезінфікуючі засоби при хлорванні питної води та при очищенні стічних вод, водоймищ, басейнів тощо. Річна потреба України лише в рідкому хлорі наближається до 10 тисяч тонн. Залежно від сезону його споживання коливається. Так, у період активного цвітіння води може використовуватися до 1000 тонн рідкого хлору на місяць. Приблизно стільки ж щорічно використовує тільки Київ.

Під час промислових та транспортних аварій періодично відбувається викид хлору. Але найвищий ризик його впливу у високих концентраціях пов'язаний із професійною діяльністю людини. У багатьох країнах хлорне вапно, різноманітні засоби для миття і чищення, що містять хлор, широко використовуються в побуті, тому нерідко стають причиною гострих отруєнь. Наприклад, змішування хлорного відбілювача (гіпохлориту натрію) з аміаком або кислотними засобами для чищення є найбільш поширеним джерелом побутових отруєнь [2, 18].

Найчастіше побутовий вплив хлору виникає внаслідок нещасних випадків, що пов'язані із використанням таблеток хлору під час обслуговування плавальних басейнів, або при порушенні інструкції з виготовлення засобів для чищення на основі гіпохлориту натрію (відбілювача) з аміачними продуктами, що призводить до утворення хлораміну. Так, у США хлор є найбільш поширеною причиною побутового токсичного ураження верхніх дихальних шляхів. У 2020 році ААРСС повідомила про 3329 випадків одноразового впливу газоподібного хлору; 4673 випадки однократного впливу газоподібного хлору, що утворився внаслідок змішування побутової кислоти (засіб для чищення) із гіпохлоритом; 3566 випадків однократного впливу газоподібного хлораміну [3].

Небезпеку, що пов'язана з газоподібним хлором, підтверджує інцидент, що стався 23 березня 2022 р. у Лондоні (Велика Британія), де декілька десятків людей зазнали отруєння газоподібним хлором. Загалом у

functioning of 931 facilities on state territory using more than 308 thousand tons of dangerous chemicals, including: more than 4 thousand tons of chlorine, 202 thousand tons of ammonia and about 101 thousand tons of other dangerous chemicals [1].

Chlorine is used in the production of rubber, plastics, batteries, and pesticides. Large amounts of chlorine (chlorine dioxide) and lime are used as a disinfectant in the chlorination of drinking water and in the purification of wastewater, reservoirs, pools and in many other areas. Ukraine's annual need for liquid chlorine alone is approaching 10,000 tons. Depending on the season, its consumption varies, so during the period of active flowering of water, up to 1000 tons of liquid chlorine can be used per month. Only Kyiv consumes approximately the same amount annually.

Chlorine is periodically emitted during industrial and transport accidents. However, the highest risk of exposure to chlorine in high concentrations is also associated with human professional activity. In many countries, chlorinated lime, various washing and cleaning products containing chlorine are widely used in everyday life, so they often become the cause of acute poisoning. For example, mixing chlorine bleach (sodium hypochlorite) with ammonia or acidic cleaning agents is the most common source of household poisoning [2, 18].

Most often, household exposure to chlorine occurs as a result of accidents involving the use of chlorine tablets during the maintenance of swimming pools, or in violation of the instructions for the manufacture of cleaning agents based on sodium hypochlorite (bleach) with ammonia products, which leads to the formation of chloramine. Thus, in the United States, chlorine is the most common cause of household toxic damage to the upper respiratory tract. In 2020, the AAPCC reported 3.329 cases of single exposure to chlorine gas; 4.673 cases of single exposure to gaseous chlorine resulting from mixing household acid (cleaning agent) with hypochlorite; 3566 cases of single exposure to gaseous chloramine [3].

The danger associated with chlorine gas is confirmed by the incident that occurred on March 23, 2022 in London (UK), where several dozen people were poisoned by chlorine gas. In total, more than 70 visitors were

Лондонському аквацентрі біля Олімпійського парку королеви Єлизавети через велику концентрацію газоподібного хлору постраждали понад 70 відвідувачів, з них 48 осіб отримали необхідну допомогу на місці, ще 29 постраждалих було госпіталізовано. У спортивній споруді є два 50-метрові басейни, басейн для дайвінгу та спортзал. Внаслідок пригоди у відвідувачів аквацентру спостерігалися серйозні проблеми, пов'язані із утрудненням дихання. За даними пожежників, у приміщенні басейну відбулася реакція, за якої велика кількість хлору перейшла в газоподібний стан. Про причину небезпечного хімічного процесу не повідомлялося [4].

Раніше аналогічний інцидент стався під час витоку в системі хлорування громадського басейну храму в Індії у 2010 р. Інцидент був описаний співробітниками відділу патології легень Інституту медичних наук (Тірупаті, Андхра-Прадеш, Індія), які обстежили 64 пацієнти з інгаляційним отруєнням хлором. Основними симптомами були: задишка (100 %), дискомфорт у грудях (100 %), кашель (97 %), подразнення очей (88 %), запаморочення (72 %), блювання (46 %) та важкість у голові (44 %); тахікардія (100 %), тахіпное (96 %) і поліфонічні хрипи (28 %). Усіх пацієнтів лікували у відділенні невідкладної допомоги за допомогою інгаляції зволоженого кисню та бета2-агоністів шляхом небулізації, а 52 були виписані протягом шести годин. Дванадцять пацієнтів серйозно постраждали і потребували госпіталізації; троє з них потрапили в реанімацію. У трьох пацієнтів розвинувся набряк легенів через шість-вісім годин після госпіталізації [5].

Співробітники Департаменту медицини, Муніципальної лікарні Локманья Тілак (Сіон, Бомбей, Індія) повідомили про 82-х пацієнтів, що були госпіталізовані після випадкового ураження газоподібним хлором. У всіх пацієнтів спостерігалися задишка та кашель, подразнення горла (53,6 %), подразнення очей (42,3 %), головний біль (29,2 %), біль у животі (26,8 %), блювання (24,3 %) і запаморочення (9,7 %). В усіх був бронхоспазм і у 5 (6 %) – ціаноз на початку. При бронхоскопії в усіх випадках виявлено гіперемію слизової оболонки трахеї і бронхів, у 35,7 % – геморагії, у 12,5 % – ерозії та виразки. Через 12 годин після госпіталізації

injured in the London Aquatic Center near the Queen Elizabeth Olympic Park due to a high concentration of gaseous chlorine, of which 48 people received the necessary help on the spot, and another 29 victims were hospitalized. The sports facility has two 50-meter swimming pools, a diving pool and a gym. As a result of the accident, visitors to the aqua center experienced serious problems related to breathing difficulties. According to firefighters, a reaction took place in the pool room, during which a large amount of chlorine turned into a gaseous state. The cause of the dangerous chemical process was not reported [4].

Previously, a similar incident occurred during a leak in the chlorination system of a public temple pool in India in 2010. The incident was described by staff at the Division of Pulmonary, Institute of Medical Sciences (Tirupati, Andhra Pradesh, India), who examined 64 patients with inhalational chlorine poisoning. The main symptoms were: shortness of breath (100 %), chest discomfort (100 %), cough (97 %), eye irritation (88 %), dizziness (72 %), vomiting (46%) and heaviness in the head (44 %); tachycardia (100 %), tachypnea (96 %) and polyphonic wheezing (28 %). All patients were treated in the emergency department with inhaled humidified oxygen and nebulized beta2-agonists, and 52 were discharged within six hours. Twelve patients were seriously injured and required hospitalization; three of them ended up in intensive care. Three patients developed pulmonary edema six to eight hours after admission [5].

Employees of the Municipal General Hospital (Sion, Bombay, India) reported on 82 patients hospitalized after accidental exposure to chlorine gas. All patients experienced shortness of breath and cough, throat irritation (53.6 %), eye irritation (42.3 %), headache (29.2 %), abdominal pain (26.8 %), vomiting (24.3 %) and dizziness (9.7 %). All of them had bronchospasm and 5 (6 %) had cyanosis at the beginning. During bronchoscopy, hyperemia of the mucous membrane of the trachea and bronchi was found in all cases, hemorrhages in 35.7 %, erosions and ulcers in 12.5 %. Two patients developed pulmonary edema 12 hours after admission; after 48 hours, two patients developed pneumonia. All patients

у двох пацієнтів розвинувся набряк легень; через 48 годин у двох пацієнтів розвинулася пневмонія. Усі пацієнти одужали, 16 пацієнтів через рік не мали наслідків отруєння; у 5 пацієнтів легеневі функції були нормалізовані лише через 3 роки [6].

Велика техногенна катастрофа з впливом газоподібного хлору відбулася 15 листопада 1983 року в СРСР на одному з найбільших підприємств військово-промислового комплексу «Прогрес», що виробляв вибухові речовини, у місті Кемерово внаслідок грубого порушення правил техніки безпеки. В одному з цехів для виробництва целюлози використовувався рідкий хлор, який доставлявся на підприємство у 60-тонних залізничних цистернах. За технікою безпеки зчіпка маневрового тепловоза і цистерн мала проводитися вручну, проте машиніст тепловоза спробував відразу приєднати до маневрового тепловоза порожню цистерну. Однак, вона почала мимовільний рух і, набравши швидкість, на стрілі зійшла з рейок і корпусом автозчеплення вдарила цистерну, наповнену рідким хлором, що стояла на сусідній колії. У результаті удару в цистерні утворився отвір діаметром приблизно 20 см, через який хлор почав вилитися назовні, випаровуватися і у вигляді зеленої хмари поширюватися територією підприємства, де у цей час працювали люди. Багато робітників знали про властивості хлору і здогадалися евакуюватися на дахи та верхні поверхи, проте понад 200 осіб отримали гостре отруєння газоподібним хлором. В обстеженні хворих з гострим отруєнням Cl_2 постраждалих брала участь співавтор статті (проф. Галина Балан). З усіх постраждалих 26 осіб загинули в 1–2 добу, близько 200 – отримали токсичне інгаляційне ураження бронхолегеневої системи хлором, переважно середнього та тяжкого ступеня [7].

Хлор як хімічна зброя. Хлор є високотоксичною речовиною, а використання його в якості хімічної зброї спричиняє виразну подразнюючу дію на слизові оболонки бронхолегеневої системи, призводить до асфіксії, а при великих концентраціях – до смерті [8, 9].

Газоподібний хлор як зброя був вперше застосований у Королівстві Бельгія, де поблизу міста Іпр було розміщено понад 5 тисяч балонів зі стисненим хлором. 22 квіт-

recovered, 16 patients had no consequences of poisoning after a year. In 5 patients, lung functions were normalized only after 3 years [6].

A major man-made disaster with the influence of gaseous chlorine occurred on November 15, 1983 in the USSR at one of the largest enterprises of the Military Industrial Complex "Progress", which produced explosives, in the city of Kemerovo as a result of a gross violation of safety regulations. In one of the shops, liquid chlorine was used for pulp production, which was delivered to the enterprise in 60-ton railway tanks. According to the safety technique, the coupling of the shunting diesel locomotive and the tanks had to be done manually, however, the driver of the diesel locomotive tried to immediately attach an empty tank to the shunting diesel locomotive. However, the tank began to move involuntarily, and, gaining speed, derailed on the arrow and hit a tank filled with liquid chlorine, which was standing on the adjacent tracks, with the body of the auto clutch. As a result of the impact, a hole with a diameter of about 20 cm was formed in the tank, through which chlorine began to pour out, evaporate and spread in the form of a green cloud over the territory of the enterprise, where people were working at that time. Many workers knew about the properties of chlorine and guessed to evacuate to the roofs and upper floors, but more than 200 people were acutely poisoned by gaseous chlorine. Co-author of this article (prof. Galina Balan) took a direct part in the examination of the victims. Of the victims, 26 people died within 1-2 days, about two hundred people received toxic inhalation damage to the bronchopulmonary system by chlorine, mostly of medium and severe degrees [7].

Chlorine as a chemical weapon. Chlorine is a highly toxic substance, and its use as a chemical weapon causes a pronounced irritating effect on the mucous membranes of the bronchopulmonary system, leads to asphyxiation, and in high concentrations – to death [8, 9].

Chlorine gas as a weapon was first used in the Kingdom of Belgium, where more than 5 thousand compressed chlorine cylinders were placed near the city of Ypres. On April 22, 1915, after waiting for a strong wind

ня 1915 року, дочекавшись сильного вітру з північного сходу, війська німецького полку відкрили вентиля на 5730 балонах, випустивши 168 тонн хлору по фронту шириною в 4 милі (6,4 км). Утворилася жовто-зелена стіна диму заввишки до 15 метрів, що рухалася на позиції франко-алжирських і канадських військ із швидкістю 30 м/хв. Солдати, що зазнавали ураження, не були укомплектовані достатнім захисним спорядженням, тому їм доводилося вмочувати у воді бавовняні пижі та прикривати обличчя. За різними підрахунками внаслідок газової атаки загинули та отруїлися від 3 до 15 тисяч чоловік. Пізніше німецькі війська продовжили хлорні атаки на Східному фронті, де в травні 1915 р. були атаковані російські позиції під містом Болімовим (польск. Bolimow). Випущені 263 тонни хлору спричинили загибель 6 тисяч вояків. У результаті двох наступних газових атак по тих же позиціях загинуло ще 25 тисяч чоловік (такі значні втрати пояснювалися відсутністю в російських військ необхідної захисної амуніції). Отже, втрати від хлорного газу під час Першої світової війни становили майже 1,3 мільйона військовослужбовців. Із 70552 американських солдат, що були отруєні різними газами під час Першої світової війни, 1843 зазнали впливу газоподібного хлору. Пізніше від хлору відмовилися як від бойового агента, адже стали використовувати протигази і були створені більш «ефективні» сполуки для хімічної зброї.

Незважаючи на Конвенцію про хімічну зброю (1993 р.), що забороняє виробництво, використання і накопичення хімічної зброї в усіх країнах [10], як мінімум тричі в січні і лютому 2007 року повстанці в Іраку застосували цистерни з хлором при нападі на транспортні засоби з військовослужбовцями, пустивши в хід саморобні вибухові пристрої, через що багато людей було госпіталізовано із симптомами ураження газоподібним хлором. Так, за даними Інтернет видання «Лівий берег», з посиланням на одне з найбільших у світі — Інформаційне агентство США Associated Press у 2016 році зафіксовано використання газоподібного хлору бойовиками при нападі на місто Киркук (англ., Kirkuk) на півночі Іраку, коли терористична організація «Ісламська держава Іраку й Леванту» (ІДІЛ) скоїла дві хімічні атаки, унаслідок яких загинула

from the northeast, the troops of the German regiment opened the valves on 5,730 cylinders, releasing 168 tons of chlorine along a front 4 miles (6.4 km) wide. A yellow-green wall of smoke up to 15 meters high was formed, moving at the position of the Franco-Algerian and Canadian troops at a speed of 30 m/min. Soldiers who were affected were not equipped with sufficient protective equipment, so they had to soak cotton pajamas in water and cover their faces. According to various estimates, from 3 to 15 thousand people died and were poisoned as a result of the gas attack. Later, German troops continued chlorine attacks on the Eastern Front, where in May 1915 Russian positions near the town of Bolimow (Polish) were attacked. The released 263 tons of chlorine caused the death of 6.000 soldiers. As a result of two subsequent gas attacks on the same positions, another 25.000 people died (such significant losses were explained by the lack of the necessary protective ammunition among the Russian troops). In general, it is believed that losses from chlorine gas during the First World War amounted to almost 1.3 million military personnel. Of the 70.552 American soldiers poisoned by various gases during World War I, 1.843 were exposed to chlorine gas. Chlorine was later abandoned as a warfare agent when gas masks were introduced and more "effective" chemical weapons compounds were developed.

Despite the Chemical Weapons Convention (1993), which prohibits the production, use, and stockpiling of chemical weapons in all countries [10], in at least three cases in January and February 2007, insurgents in Iraq used chlorine tanks in an attack on vehicles with military personnel using improvised explosive devices, as a result of which many people were hospitalized with the phenomena of exposure to chlorine gas. Thus, according to the Internet publication "Left Bank", with reference to one of the largest in the world and the largest US Information Agency — Associated Press in 2016 the use of chlorine gas by militants during the attack on the city of Kirkuk in northern Iraq was recorded, when the terrorist organization "Islamic State of Iraq and the Levant" (ISIL) carried out two chemical attacks, as a result of which a 3-year-old girl

3-річна дівчинка, близько 600 людей постраждали і ще сотні мусили покинути територію [11].

Як повідомляє інформаційне агентство РБК-Україна з посиланням на Інформаційне агенство «Сінхуа» (англ. Xinhua), у 2019 році на водоочисній станції в місті Ель-Кут (Ірак) стався витік хлору, де приблизно 90 людей постраждали від задухи [12]. Окрім того, у своїх чисельних звітах Організація із заборони хімічної зброї – ОЗХЗ (англ., Organization for the Prohibition of Chemical Weapons – OPCW) повідомляла, що з 2013 року газоподібний хлор використовувався при чисельних хімічних атаках у Сирії, що викликало токсичне ураження бронхолегеневої системи та сотні смертей у тисяч мирних жителів [13].

Механізми токсичної дії газоподібного хлору. Газоподібний хлор (Cl_2) – це газ зеленувато-жовтого кольору з різким задушливим запахом, що у 2,5 раза важчий за повітря, тому при викиді накопичується біля поверхні землі та опускається до низин (ярів, траншей, окопів, ям). Поріг запаху для хлору доволі низький, приблизно 0,3–0,5 частини на мільйон (ppm), у зв'язку з чим органолептично відрізнити токсичні рівні хлору від допустимих рівнів у повітрі є практично неможливим, доки на з'являться симптоми подразнення слизових бронхолегеневої системи. Із зростанням концентрації газоподібного хлору тяжкість симптомів та швидкість їх появи збільшується. Так, концентрація хлору понад 10 ppm небезпечна для здоров'я людини, а концентрація вища за 400 ppm протягом 30 хвилин спричиняє тяжкі ураження бронхолегеневої системи, нерідко призводячи до набряку легень зі смертельним результатом. Вогнищеве подразнення носа і трахеї легкого ступеня без тривалої експозиції хлору на нижні відділи дихальних шляхів виникає при 2 ppm [14].

Хлор помірно розчиняється у воді і взаємодіє з нею з утворенням хлорнуватистої (HOCl) і соляної (HCl) кислот. Елементарний хлор і його похідні – соляна та хлорнуватиста кислоти можуть викликати біологічне пошкодження, подразнюючу дію на слизову оболонку бронхолегеневої системи, носа, очей.

Механізми біологічної активності газоподібного хлору вивчені недостатньо, а переважаюча анатомічна зона ураження

died, about 600 people were injured, and hundreds more had to leave the territory [11].

According to information from the RBC-Ukraine news agency with reference to the Xinhua News Agency, in 2019 there was a chlorine leak at a water treatment plant in the city of El-Kut (Iraq), where about 90 people suffered from suffocation [12]. In addition, in its numerous reports, the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW) reported that since 2013, chlorine gas has been used in numerous chemical attacks in Syria, causing toxic damage to the bronchopulmonary system in thousands of civilians and causing hundreds of deaths [13].

Mechanisms of toxic action of chlorine gas. Chlorine gas (Cl_2) – is a greenish-yellow gas with a sharp, suffocating smell, which is 2,5 times heavier than air, so when it is released, it accumulates near the surface of the earth and sinks to the lowlands (ravines, trenches, trenches, pits). The odor threshold for chlorine is quite low, approximately 0.3–0.5 parts per million (ppm), so organoleptically distinguishing toxic levels of chlorine from acceptable levels in the air is practically impossible until symptoms of mucosal irritation appear shell of the bronchopulmonary system. As the concentration of chlorine gas increases, the severity of symptoms and the speed of their appearance increase. Thus, a chlorine gas concentration of more than 10 ppm poses a danger to human health, and a concentration of more than 400 ppm within 30 minutes causes severe damage to the bronchopulmonary system, often leading to pulmonary edema and death. Mild focal irritation of the nose and trachea without chlorine exposure to the lower respiratory tract occurs at 2 ppm [14].

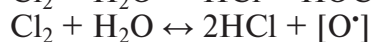
Chlorine is moderately soluble in water and interacts with it to form hypochlorous (HOCl) and hydrochloric (HCl) acids. Elemental chlorine and its derivatives – hydrochloric and hypochlorous acids can cause biological damage, irritating effects on the mucous membrane of the bronchopulmonary system, nose, and eyes.

Mechanisms of biological activity of chlorine gas are insufficiently studied, and the predominant anatomical zone of damage varies depending on the chemical compounds formed. Due to its medium solubili-

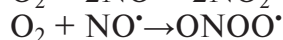
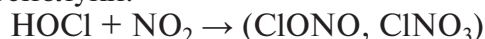
змінюється залежно від хімічних сполук, що утворюються. Внаслідок середньої розчинності у воді, хлор може глибше проникати до тканинних структур, викликаючи гостре ураження слизових оболонок очей, носа і бронхолегеневої системи.

У попередні десятиліття вважалося, що хлор викликає пряме ураження тканин, утворюючи вільні радикали кисню, які формують у клітинах окислювальний стрес [15]. Однак, результати експериментальних гістохімічних досліджень спростовують концепцію прямої пошкоджуючої дії хлору. На відміну від хлору соляна кислота добре розчиняється в тканинній рідині, а її органомішенню є епітелій слизових оболонок очей і верхніх дихальних шляхів. Ще більш розчинна у воді хлорнуватиста кислота, що має схожий з соляною кислотою механізм пошкоджуючої дії на епітеліальні клітини слизових оболонок очей і бронхолегеневої системи. Одночасно відбувається прооксидантна дія вільних радикалів кисню на тканини [16].

Хімічні реакції поєднання хлору з водою і наступні реакції з соляною та хлорнуватистою кислотами:



Поряд з реактивними окислами при ураженні хлором в епітеліальних клітинах бронхолегеневої системи утворюються нітросполуки:



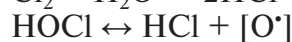
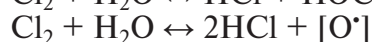
За даними окремих досліджень, висока продукція супероксидів і нітрогенних оксидантів безпосередньо забезпечує формування окислювального стресу в епітеліальних клітинах бронхолегеневої системи, сприяючи викиду високоактивних біологічних речовин, що викликає мітохондріальні пошкодження, руйнування структури альвеолярної мембрани, деструкцію сурфактанту [17].

Співробітники відділу наук про здоров'я навколишнього середовища Школи громадського здоров'я Університету Алабами (Бірінгем, США) вивчали механізми ток-

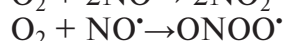
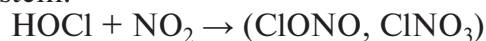
ty in water, chlorine can penetrate deeper into tissue structures, causing acute damage to the mucous membranes of the eyes, nose, and bronchopulmonary system.

In previous decades, it was believed that chlorine causes direct damage to tissues, forming free oxygen radicals that create oxidative stress in cells [15]. However, the results of experimental histochemical studies disprove the concept of direct damaging effect of chlorine. Unlike chlorine, hydrochloric acid dissolves well in tissue fluid, and its target organ is the epithelium of the mucous membranes of the eyes and upper respiratory tract. Hypochlorous acid, which is even more soluble in water, has a mechanism similar to hydrochloric acid in damaging the epithelial cells of the mucous membranes of the eyes and the bronchopulmonary system. At the same time, oxygen free radicals have a pro-oxidant effect on tissues [16].

The chemical reactions of the combination of chlorine with water and the following reactions with hydrochloric and hypochlorous acids are as follows:



Along with reactive oxides, when affected by chlorine, nitro compounds are formed in the epithelial cells of the bronchopulmonary system:



According to individual studies, the high production of superoxides and nitrogen oxidants directly ensures the formation of oxidative stress in the epithelial cells of the bronchopulmonary system, contributing to the release of highly active biological substances, which ensures mitochondrial damage, the destruction of the alveolar membrane structure, and the destruction of surfactant [17].

Employees of the Department of Environmental Health Sciences, School of Public Health, University of Alabama (Birmingham, Alabama, USA) studied the mechanisms of chlorine toxicity: toxicoki-

сичності хлору: кінетику реакції, термодинаміку та фізіологічні наслідки. Автори описали хімічні та фізичні властивості Cl_2 , які стосуються його хімічної реакційної здатності з біологічними молекулами, включаючи водорозчинні низькомолекулярні антиоксиданти, амінокислотні залишки в білках і амінофосфоліпіди, такі як фосфатидилетаноламін і фосфатидилсерин, які присутні в оболонкових шарах рідини, що покривають дихальні шляхи та альвеолярні простори. Також було проаналізовано, наскільки далеко Cl_2 може проникнути на поверхню легенів до моменту його вступу в реакцію з водою або молекулами біологічного субстрату. Результати, отримані авторами, переконливо свідчать, що Cl_2 буде переважно реагувати з біологічними молекулами в епітеліальній рідині легенів, такими як антиоксиданти з низькою молекулярною масою, і що гідроліз Cl_2 до HOCl і HCl може бути важливим лише тоді, коли ці біологічні молекули безпосередньо вступають у хімічні реакції з Cl_2 . Результати цього теоретичного аналізу підтвердили потенційні переваги ад'ювантної антиоксидантної терапії для пом'якшення ступеня пошкодження легенів через вдихання Cl_2 і корелюють з результатами, що були отримані на експериментальних моделях [18].

Малі дози газоподібного хлору викликають гіперемією слизової оболонки з незначним набряком і появою невеликої кількості секрету на її поверхні. При цьому в механізмі дії хлору переважає рефлекторний вплив, що виникає внаслідок подразнення інтерорецепторів слизових оболонок верхніх дихальних шляхів, що супроводжується скороченням мускулатури трахеї, бронхів, а також змінами рефлекторного характеру в діяльності серця, дихального та судинно-рухового центрів.

При великих концентраціях і тривалій експозиції хлором ураження поширюється на глибокі відділи дихальних шляхів. Відмічається не лише подразнююча, але й опікова дія хлору. З'являються не лише гіперемія і набряк слизових оболонок, але й формування вогнищ некрозу, виразок, порушення структури альвеолярно-капілярної мембрани, формування чисельних тромбів як у дрібних капілярах, так й в артеріолах і венулах, що супроводжується про-

netic, thermodynamics, and physiological consequences. The authors described the chemical and physical properties of Cl_2 that relate to its chemical reactivity with biological molecules, including water-soluble low-molecular-weight antioxidants, amino acid residues in proteins, and aminophospholipids such as phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine, which are present in the fluid membrane layers lining the airways and alveolar spaces. A Cl_2 penetration assay was performed to assess how far Cl_2 can penetrate the lung surface before it reacts with water or biological substrate molecules. The results obtained by the authors strongly suggest that Cl_2 will preferentially react directly with biological molecules in the lung epithelial fluid, such as low molecular weight antioxidants, and that the hydrolysis of Cl_2 to HOCl and HCl may be important only when these biological molecules directly enter into chemical reactions with Cl_2 . The results of this theoretical analysis confirmed the potential benefits of adjuvant antioxidant therapy in mitigating the extent of lung injury due to inhalation of Cl_2 and correlate with results obtained in experimental models [18].

Small doses of chlorine gas cause hyperemia of the mucous membrane with slight swelling and the appearance of a small amount of secretion on its surface. At the same time, in the mechanism of action of chlorine, the reflex effect is more important, which occurs as a result of irritation of the intero-receptors of the mucous membranes of the upper respiratory tract, which is accompanied by a contraction of the muscles of the trachea and bronchi, as well as changes of a reflex nature in the activity of the heart, respiratory and vascular-motor center.

With high concentrations and prolonged exposure to chlorine, the damage spreads to the deep parts of the respiratory tract. Not only the irritating, but also the burning effect of chlorine is noted. Not only hyperemia and swelling of the mucous membranes appear, but also the formation of foci of necrosis, ulcers, disruption of the structure of the alveolar-capillary membrane, the formation of numerous blood clots, both in small capillaries and in arterioles and venules, which is accompanied by manifes-

явами геморагічного трансудату.

Завдяки окислювальній дії похідних хлору, HOCl і HCl руйнують елементи альвеолярного сурфактанту, що прискорює розвиток гострого некардіогенного набряку легень, який виникає внаслідок порушення цілісності легеневих капілярів з наступною трансудацією рідини в альвеоли. Процес може відбутися протягом декількох хвилин або годин залежно від концентрації хлору.

За даними досліджень співробітників кафедри анестезіології Університету Алабами (Бірмінгем, США) вплив високих концентрацій хлору як на людей, так і на тварин призводить до гострого ураження легень, яке може спонтанно минути або прогресувати до гострої дихальної недостатності. На думку авторів, пошкодження дихальних шляхів і альвеолярного епітелію може бути наслідком гідролізу хлору і взаємодії з біологічними молекулами. Подальші реакції можуть ініціювати процеси, які поширюються та індукують вивільнення медіаторів запалення, що посилює пошкодження легеневого сурфактанту, іонних каналів і компонентів епітелію легень та клітин дихальних шляхів. Автори вважають, що низькомолекулярні антиоксиданти, такі як аскорбат, глутатіон і урати, присутні в рідині та тканині епітелію легень, зменшують пошкодження критичних цільових біологічних мішеней. Однак рівні антиоксидантів у легенях тварин, які зазнали впливу хлору в концентраціях, які, ймовірно, можна зустріти поблизу промислових аварій, швидко та безповоротно знижуються. Дослідження демонструють, що профілактичне введення суміші, що містить аскорбінову кислоту, Дефероксамін і N-ацетил-цистеїн (A/D/N), попередник відновленого глутатіону, запобігає Cl₂-індукованому пошкодженню альвеолярного епітелію шурів, які зазнали впливу хлору. Клінічна проблема полягає в тому, щоб забезпечити достатню кількість антиоксидантів неінвазивним шляхом після впливу Cl₂ для зниження захворюваності та смертності [19].

У дослідженнях, що були виконані пізніше науковцями Центру легеневої травми Університету Алабами (Бірмінгем, США), вивчалися механізми токсичності під час впливу на дихальні шляхи хлорованих біомолекул, що утворюються за дії газоподіб-

tations of hemorrhagic transudate.

Due to the oxidizing effect of chlorine derivatives, HOCl and HCl destroy the elements of alveolar surfactant, which accelerates the development of acute non-cardiogenic pulmonary edema, which occurs as a result of a violation of the integrity of the pulmonary capillaries with the subsequent transudation of fluid into the alveoli. The process can take place within a few minutes or hours, depending on the concentration of chlorine.

According to research by the Department of Anesthesiology, University of Alabama (Birmingham, USA), exposure to high concentrations of chlorine in both humans and animals leads to acute lung damage, which can spontaneously undergo or progress to acute respiratory failure. According to the authors, damage to the respiratory tract and alveolar epithelium can be a consequence of chlorine hydrolysis and interaction with biological molecules. Subsequent reactions can initiate proliferative processes and induce the release of inflammatory mediators that exacerbate damage to lung surfactant, ion channels, and components of lung epithelium and airway cells. The authors believe that low-molecular-weight antioxidants such as ascorbate, glutathione, and urate present in lung epithelial fluid and tissue reduce damage to critical biological targets. However, antioxidant levels in the lungs of animals exposed to chlorine at concentrations likely to be found near industrial accidents are rapidly and irreversibly reduced. Studies demonstrate that prophylactic administration of a mixture containing Ascorbic acid, deferoxamine, and N-acetylcysteine (A/D/N), a precursor of reduced glutathione, prevents Cl₂-induced alveolar epithelial damage in Cl₂-exposed rats. A clinical challenge is to provide sufficient antioxidants noninvasively after exposure to Cl₂ to reduce morbidity and mortality [19].

In later studies, scientists at the Pulmonary Injury and Repair Center, University of Alabama (Birmingham, USA) investigated the mechanisms of toxicity during exposure to the respiratory tract of chlorinated biomolecules formed during the action of chlorine gas. Scientists hypothesized that mitochondria of lung epithelial cells are damaged by direct exposure to Cl₂,

ного хлору. Вчені припустили, що мітохондрії легеневих епітеліальних клітин пошкоджуються безпосереднім впливом Cl_2 , а активація аутофагії пом'якшує ступінь пошкодження. Щоб вирішити цю проблему, клітини NCI-H441 (епітелію аденокарциноми легенів людини) піддавали впливу Cl_2 (100 ppm/15 хв.) і оцінювали біоенергетику клітин. Через годину після дії хлору біоенергетична функція клітини та потенціал мітохондріальної мембрани були знижені. Зазначені зміни пов'язані з посиленням сигналу мітохондріального супероксид-індикатору – MitoSOX, а додавання мітохондріального редокс-модулятора – MitoQ послаблювало біоенергетичні дефекти. Через 6 годин після експозиції хлором спостерігалось значне збільшення аутофагії, що було пов'язане з покращенням функції мітохондрій. Попередня обробка клітин H441 трегалозою (активатор аутофагії) покращувала біоенергетичну функцію клітин, тоді як 3-метиладенін (інгібітор аутофагії) призводив до збільшення біоенергетичної дисфункції через 1 годину після впливу хлору. Отримані дані вказують на те, що хлор індукує біоенергетичну дисфункцію, а аутофагія відіграє захисну роль, що підтверджує модель *in vitro*. Додавання трегалози (2 об'ємних %) до питної води мишей C57BL/6 протягом 6 тижнів після впливу хлору (400 ppm/30 хв) призводило до зменшення числа лейкоцитів у бронхоальвеолярній рідині на 70 %, а інгаляції трегалози за 24 і 1 годину до впливу хлору зменшували альвеолярну проникність, але не клітинну інфільтрацію. Автори зробили висновок, що хлор індукує біоенергетичну дисфункцію, де аутофагія відіграє захисну роль [20].

Співробітники кафедри патології Університету Алабама (Бірмінгем, США) досліджували вплив газоподібного хлору Cl_2 на формування системних пошкоджень судинної системи. Автори припустили, що Cl_2 сприяє позалегеновій ендотеліальній дисфункції, яка характеризується втратою сигналу з боку ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS). Самців щурів Sprague Dawley піддавали впливу Cl_2 (0–400 ppm) протягом 30 хвилин і визначали eNOS-залежну вазодилатацію аорти після впливу (0–48 годин). Вплив Cl_2 (250–400 ppm) значно пригнічував eNOS-залежну вазоди-

and activation of autophagy mitigates the degree of damage. To address this issue, NCI-H441 cells (human lung adenocarcinoma epithelium) were exposed to Cl_2 (100 ppm/15 min.) and cell bioenergetics were assessed. One hour after exposure to chlorine, the bioenergetic function of the cell and the potential of the mitochondrial membrane were reduced. The specified changes are associated with the strengthening of the signal of the mitochondrial superoxide indicator – MitoSOX, and the addition of the mitochondrial redox modulator – MitoQ weakened the bioenergetic defects. A significant increase in autophagy was observed 6 hours after exposure to chlorine, which was associated with improved mitochondrial function. Pretreatment of H441 cells with Trehalose (an activator of autophagy) improved the bioenergetic function of the cells, whereas 3-methyladenine (an inhibitor of autophagy) resulted in increased bioenergetic dysfunction 1 h after exposure to chlorine. The obtained data indicate that chlorine induces bioenergetic dysfunction and autophagy plays a protective role, which confirms the *in vitro* model. Addition of Trehalose (2 % by volume) to the drinking water of C57BL/6 mice for 6 weeks after exposure to chlorine (400 ppm/30 min) resulted in a 70 % decrease in the number of leukocytes in the bronchoalveolar fluid, and inhalation of Trehalose 24 and 1 hour before exposure to chlorine, reduced alveolar permeability, but not cellular infiltration. The authors concluded that chlorine induces bioenergetic dysfunction, where autophagy plays a protective role [20].

Employees of the Department of Pathology, University of Alabama (Birmingham, USA) studied the effect of gaseous chlorine Cl_2 on the formation of systemic damage to the vascular system. The authors hypothesized that Cl_2 contributes to extrapulmonary endothelial dysfunction characterized by loss of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) signaling. Male Sprague Dawley rats were exposed to Cl_2 (0–400 ppm) for 30 minutes and eNOS-dependent aortic vasodilation was determined after exposure (0–48 hours). Exposure to Cl_2 (250–400 ppm) significantly inhibited eNOS-dependent vasodilation (stimulated

лятацію (стимульовану ацетилхоліном) через 24–48 годин після впливу, не впливаючи на реакцію звуження аорти на фенілефрин або реакцію вазодилатації на донора NO, що свідчить про зниження утворення NO. Згідно з цією гіпотезою (порівняно з контролем), експресія білка eNOS була приблизно нижчою в аорті на 60%) виділений у щурів, які зазнали впливу Cl₂, порівняно з щурами контрольної групи. Крім того, мРНК індукцибельної синтази оксиду азоту (iNOS) була активована в циркулюючих лейкоцитах і аорті, виділених через 24 години після впливу Cl₂, що свідчить про стимуляцію запалення в системній судинній системі. Незважаючи на зниження експресії та активності eNOS, змін середнього артеріального тиску не спостерігалось. Однак ін'єкція 1400W—селективного інгібітору iNOS — підвищувала середній артеріальний тиск лише у тварин, які отримували Cl₂, що свідчить про те, що NO iNOS компенсує зниження NO, отриманого eNOS. Ці результати підтверджують, що вплив Cl₂ сприяє розвитку системної ендотеліальної дисфункції через порушення судинних механізмів гомеостазу NO [21].

Роком раніше, група вчених кафедри патології Університету Алабами досліджувала вплив газоподібного хлору на пошкодження легенів, зокрема – процеси запалення і окисний стрес, що був опосередкований реактивними формами хлору. Автори вивчали пошкоджуючий вплив газу Cl₂ на позалегеневі тканини і, зокрема на ендотеліальну дисфункцію. Було показано, що багато подразнюючих газів, реакційна здатність яких обмежена легенями, мають ефекти, які сприяють системній ендотеліальній дисфункції і призводять до розвитку гострих і хронічних серцево-судинних захворювань (наприклад, інфаркту міокарда та атеросклерозу) і що активні види хлору ендегенного походження можуть вважатися відповідальними за розвиток серцево-судинних захворювань [22].

Група вчених відділу молекулярної та трансляційної біомедицини Медичної школи Університету Алабами (Бірмінгем, США) разом з науковцями Медичного університету Південної Кароліни (Чарльстон, США) досліджували випадки впливу Cl₂, що призвели до розвитку респіраторного дистрес-синдрому легень, в тому числі зі

by acetylcholine) 24–48 hours after exposure without affecting the aortic constriction response to phenylephrine or the vasodilation response to the NO donor, suggesting a reduction in NO generation. Consistent with this hypothesis, eNOS protein expression was significantly reduced (approximately 60 %) in aorta isolated from Cl₂-exposed rats compared with air-exposed rats. In addition, inducible nitric oxide synthase (iNOS) mRNA was activated in circulating leukocytes and aorta isolated 24 h after exposure to Cl₂, suggesting stimulation of inflammation in the systemic vasculature. Despite the decrease in eNOS expression and activity, no changes in mean arterial pressure were observed. However, injection of 1400W, a selective iNOS inhibitor, increased mean arterial pressure only in Cl₂-treated animals, suggesting that iNOS-derived NO compensates for the decrease in eNOS-derived NO. These results confirm that exposure to Cl₂ contributes to the development of systemic endothelial dysfunction due to disruption of vascular mechanisms of NO homeostasis [21].

A year earlier, a group of scientists from the Department of Pathology at the University of Alabama investigated the effects of gaseous chlorine Cl₂ on lung damage, in particular, inflammatory processes and oxidative stress mediated by reactive forms of chlorine. The authors studied the damaging effects of Cl₂ gas on extrapulmonary tissues and, in particular, on endothelial dysfunction. Many irritant gases whose reactivity is limited to the lungs have been shown to have effects that promote systemic endothelial dysfunction and lead to the development of acute and chronic cardiovascular diseases (e.g., myocardial infarction and atherosclerosis); and that active chlorine species of endogenous origin may be considered responsible for the development of cardiovascular diseases [22].

A group of scientists from the Division of Molecular and Translational Biomedicine, University of Alabama (Birmingham, USA) together with scientists from Medical University of South Carolina (Charleston, USA) investigated various cases of exposure to Cl₂, which led to the development of respiratory distress, including with a fatal outcome. The obtained results demonstrate that

смертельним результатом. Отримані результати демонструють, що гострий вплив Cl_2 призводить до системного пошкодження судин і подальшої скорочувальної дисфункції міокарда, а мітохондріальна дисфункція лежить в основі патогенезу Cl_2 -індукованої токсичності. Автори підтверджують, що активізація аутофагії виконує захисну роль на фоні запалення легенів, спричиненого Cl_2 , що може розглядатися, як потенціал для терапевтичного послаблення токсичних ефектів хлору [23].

Дослідження біомаркерів токсичності хлору в експериментах на тваринах. У дослідженнях, здійснених науковцями Шведського агентства оборонних досліджень (Умео, Швеція), вивчалися гострі та відтерміновані респіраторні зміни після інгаляційного впливу хлору з метою розуміння патогенезу віддалених наслідків ураження легенів. На щурах Sprague-Dawley були проаналізовані зміни гіперреактивності дихальних шляхів (англ., airway hyperresponsiveness – AHR), характер запальних реакцій у дихальних шляхах, експресії прозапальних маркерів і формування фіброзу легенів протягом періоду від 5 годин до 90 днів після одноразової інгаляції хлору. Через 24 години після контакту з хлором у тварин підвищувалася кількість лейкоцитів, нейтрофілів і еозинофілів у бронхоальвеолярному змиві (англ., bronchoalveolar lavage – BAL), а також відмічався набряк як у легеневій тканині, так і в серці. Через 24 години після впливу хлору цитокіни, асоційовані з інфламасомою (IL-1 β та IL-18), були виявлені в бронхоальвеолярному змиві. Одночасно з гострим запаленням виявлено значну гіперреактивність дихальних шляхів. Пізніше запальні процеси уповільнювалися, виникали ознаки фіброзу легенів, на що вказувало збільшення кількості легеневих макрофагів, підвищена експресія TGF- β у складі бронхоальвеолярного змиву та відкладення колагену навколо дихальних шляхів. Дексаметазон (10 мг/кг) знижував кількість нейтрофілів у бронхоальвеолярному змиві через 24 години, але не впливав на гіперреактивність дихальних шляхів. Автори припустили, що вдихання хлору у щурів призводить до гострих респіраторних і серцевих змін, а також запалення легенів, що включає індукцію трансформуючого фактору росту – TGF- β 1. Після гострої

acute exposure to Cl_2 leads to systemic vascular damage and subsequent contractile dysfunction of the myocardium, and mitochondrial dysfunction underlies the pathogenesis of Cl_2 -induced toxicity, moreover. The authors confirm that the activation of autophagy performs a protective role against the background of Cl_2 -induced lung inflammation, which can be considered as a potential for therapeutic attenuation of the toxic effects of chlorine [23].

Study of biomarkers of chlorine toxicity in animal experiments. In studies carried out by scientists of the Swedish Defense Research Agency (Umeå, Sweden) studied acute and delayed respiratory changes after inhalation exposure to chlorine gas in order to understand the pathogenesis of distant consequences of lung damage. Sprague-Dawley rats were analyzed for changes of airway hyperresponsiveness (AHR), the nature of inflammatory reactions in the airways, the expression of pro-inflammatory markers and the formation of lung fibrosis during the period from 5 hours to 90 days after a single inhalation of chlorine. 24 hours after contact with chlorine, the number of leukocytes, neutrophils, and eosinophils in the bronchoalveolar lavage (BAL) increased in the animals, and edema was noted both in the lung tissue and in the heart. 24 hours after exposure to chlorine cytokines associated with the inflammasome (IL-1 β and IL-18) were detected in the bronchoalveolar lavage. Simultaneously with the acute inflammation, a significant hyperreactivity of the airways was found. Later, the inflammatory processes slowed down, signs of pulmonary fibrosis appeared, which was indicated by an increase in the number of pulmonary macrophages, increased expression TGF- β in bronchoalveolar lavage and collagen deposition around airways. Dexamethasone (10 mg/kg) reduced the number of neutrophils in bronchoalveolar lavage at 24 hours but did not affect airway hyperresponsiveness. The authors suggested that chlorine inhalation in rats leads to acute respiratory and cardiac changes, as well as lung inflammation, which includes induction transforming growth factor – TGF- β 1. The acute inflammatory response was followed by a persistent macrophage reaction and lack of tissue recovery. It was also found that in addition to

запальної відповіді наставала стійка макрофагальна реакція і відсутність відновлення тканин. Було також виявлено, що окрім гострої запальної відповіді, хлор викликає дихальну дисфункцію [24]. Згодом автори повідомили про результати дослідження біомаркерів для хлор-індукованого ураження легень (англ., Acute lung injury – ALI). У самиць мишей BALB/c вплив хлору (50–200 ppm) викликав залежну від концентрації запальну реакцію з підвищеною експресією інтерлейкінів, що діють як прозапальні цитокіни – IL-1 β , IL-6 та хемокіну – CXCL1/KC у складі бронхоальвеолярної рідини через 2–6 годин після впливу, що супроводжувалося підвищенням легеневої проникності та нейтрофільним запаленням через 12–24 години після експозиції. Рання запальна цитокінова відповідь була пов'язана з явним, але тимчасовим підвищенням 8-ізопростану – біомаркеру – окислювального стресу, з його максимумом через 2 години після впливу. Збільшення 8-ізопростану також можна було виявити в сироватці через 2 години після впливу хлору (200 ppm), за яким спостерігалось підвищення рівнів IL-6 і CXCL1/KC і підвищення рівня фібриногену та інгібітору активації плазміногену першого типу – PAI-1. Автори дійшли висновку, що 8-ізопростан є раннім біомаркером окисного стресу в дихальних шляхах і кровообігу після впливу хлору [25].

Дослідники відділу біохімії й молекулярної біології та центру серцево-судинних досліджень Університету Сент-Луїса (Міссурі, США) припустили, що хлоровані ліпіди (Cl-ліпіди), утворені прямими реакціями між Cl₂ і плазмалогенами, є як біомаркерами, так і медіаторами токсичності газоподібного хлору. Було виявлено 2-хлорпальмітальдегід (2-Cl-Pald), 2-хлорстеаральдегід (2-Cl-Sald) та продукти їх окиснення, а також вільну та етерифіковану 2-хлорпальмітинову кислоту (2-Cl-PA) та 2-хлорстеаринову кислоту в легенях і плазмі мишей і шурів після впливу газоподібного хлору. Рівні хлорованих ліпідів були найвищими одразу після впливу, а потім знизилися протягом 72 годин, залишаючись у 20–30 разів вищими через 24 години порівняно з вихідним рівнем. Аддукти глутатіону – 2-Cl-Pald і 2-Cl-Sald також зросли з піковими рівнями в плазмі через 4 години. Важливо, що 3-хлортирозин також підвищився після впливу Cl₂,

the acute inflammatory response, chlorine causes respiratory dysfunction [24]. Subsequently, the authors reported the results of a study of biomarkers for chlorine-induced acute lung injury (ALI). In female BALB/c mice, exposure to chlorine (50–200 ppm) caused a concentration-dependent inflammatory response with increased expression of interleukins, which act as proinflammatory cytokines – IL-1 β , IL-6 and chemokine - CXCL1/KC in bronchoalveolar fluid 2–6 hours after exposure, which was accompanied by increased lung permeability and neutrophilic inflammation 12–24 hours after exposure. The early inflammatory cytokine response was associated with a marked but transient increase in 8-isoprostane, a biomarker of oxidative stress, peaking at 2 hours post-exposure. An increase in 8-isoprostane was also detectable in serum 2 hours after exposure to chlorine (200 ppm), followed by an increase levels of IL-6 and CXCL1/KC and increased levels of fibrinogen and type 1 plasminogen activation inhibitor – PAI-1. The authors concluded that 8-isoprostane is an early biomarker of oxidative stress in the respiratory tract and blood circulation after exposure to chlorine [25].

Researchers of the Department of Biochemistry and Molecular Biology and Center for Cardiovascular Research, Saint Louis University (Missouri, USA) suggested that chlorinated lipids (Cl-lipids) formed by direct reactions between Cl₂ and plasmalogens are both biomarkers and mediators of chlorine gas toxicity. It was found that 2-chloropalmitaldehyde (2-Cl-Pald), 2-chlorostearylaldehyde (2-Cl-Sald) and their oxidation products, as well as free and esterified 2-chloropalmitic acid (2-Cl-PA) and 2-chlorostearic acid in the lungs and plasma of mice and rats after exposure to gaseous chlorine. Chlorinated lipid levels were highest immediately after exposure and then declined over 72 hours, remaining 20–30 times higher at 24 hours compared to baseline. The glutathione adducts 2-Cl-Pald and 2-Cl-Sald also increased with peak plasma levels at 4 hours. Notably, 3-chlorotyrosine also increased after exposure to Cl₂, but returned to baseline within 24 h. Intranasal administration of 2-Cl-PA or 2-Cl-Pald at doses similar to those produced in the lung

але повернувся до вихідного рівня протягом 24 годин. Інтраназальне введення 2-Cl-PA або 2-Cl-Pald у дозах, подібних до тих, що утворюються в легенях після впливу Cl₂, призвело до збільшення дистальної легеневої проникності й запалення та системної ендотеліальної дисфункції, що характеризується втратою eNOS-залежної вазодилатації. Дані свідчать про те, що Cl-ліпіди можуть служити біомаркерами та медіаторами впливу і токсичності Cl₂ [26].

Дослідники Департаменту наук про навколишнє середовище та професійну гігієну, Школи громадського здоров'я та інформаційних наук Університету Луїсвілла (США) за результатами власних досліджень зробили припущення, що препарати, які підвищують внутрішньоклітинні рівні сигнальної молекули циклічного АМФ (цАМФ), можуть бути корисними для лікування гострого ураження легенів через вплив на очищення альвеолярної рідини, зменшення запалення та реактивності дихальних шляхів. Авторами вказується на ефективність бета₂-адренергічних агоністів, які стимулюють синтез цАМФ, а також інгібіторів фосфодіестерази (англ., Phosphodiesterase - PDE), які пригнічують деградацію цАМФ. Автори також зазначають, що циклічний АМФ регулює численні клітинні процеси, які забезпечують нормальну функцію клітин і реакцію на пошкодження. Підвищення рівня цАМФ стимулює транспорт альвеолярної рідини, пригнічує запалення та розслаблює гладку мускулатуру дихальних шляхів, справляючи сприятливий вплив на пошкоджені легені [27].

Клінічні прояви та принципи лікування гострих отруєнь хлором. Дослідники всесвітньовідомого медичного центру – National Jewish Health (Денвер, США), що досліджує та лікує респіраторні, серцеві, імунні захворювання, зазначають, що спеціальні біомаркери для оцінки гострого та хронічного впливу газоподібного хлору, які можна використовувати в клінічній практиці, наразі відсутні. Моделі на тваринах (інгаляція хлору) демонструють явища окисного пошкодження та запалення, в людей – це картина гострого респіраторного дистрес-синдрому легенів (англ., Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome – ALI/ARDS), летальність при якому становить до 1 %. Автори також зазначають, що

after exposure to Cl₂ resulted in increased distal pulmonary permeability and inflammation and systemic endothelial dysfunction characterized by loss of eNOS-dependent vasodilation. These data suggest that Cl-lipids can serve as biomarkers and mediators of Cl₂ exposure and toxicity [26].

Researchers of the Department of Environmental and Occupational Health Sciences, School of Public Health and Information Sciences of the University of Louisville (USA), based on their research, suggested that drugs that increase the intracellular levels of the signaling molecule cyclic AMP (cAMP) may be useful in the treatment of acute lung injury due to their effect on clearing alveolar fluid, reducing inflammation airway reactivity. The authors indicate the effectiveness of beta₂-adrenergic agonists, which stimulate the synthesis of cAMP, as well as phosphodiesterase (PDE) inhibitors, which suppress the degradation of cAMP. The authors also note that cyclic AMP regulates numerous cellular processes that ensure the normal function of cells and the response to damage. The increase in the level of cAMP stimulates the transport of alveolar fluid, suppresses inflammation and relaxes the smooth muscles of the airways, and has a beneficial effect on the damaged lungs [27].

Clinical manifestations and principles of treatment of acute chlorine poisoning.

Researchers at the world-renowned medical center – National Jewish Health (Colorado, USA), engaged in research and treatment of respiratory, heart, immune diseases note that there are currently no specific biomarkers for the assessment of acute and chronic exposure to gaseous chlorine that can be used in clinical practice. Animal models (chlorine inhalation) demonstrate the phenomena of oxidative damage and inflammation, in humans it is a picture of Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS), with a mortality rate of up to 1 %. The authors also note that the degree of tissue reaction depends not only on the concentration of chlorine, oils and on the sensitivity of the receptors of the underlying tissues. Thus, a study of the toxicity of small concentrations of gaseous chlorine (1 ppm) on volunteers for 4 hours led to a significant decrease in the parameters of the function of

ступінь реакції тканин залежить не тільки від концентрації хлору, але й від чутливості рецепторів підлеглих тканин. Так, дослідження токсичності малих концентрацій газоподібного хлору (1 ppm) на добровольцях протягом 4-х годин призвело до значного зниження показників функції зовнішнього дихання (форсована життєва ємність легень – ФЖЕЛ; обсяг форсованого видиху за 1-у секунду – ОФВ1 та їх співвідношення – ОФВ1/ФЖЕЛ), пікової швидкості видиху і збільшення опору дихальних шляхів, що свідчило про формування бронхоспазму. У пацієнтів з гіперактивною реакцією дихальних шляхів (англ., hyperreactive airway, HRA) відмічалось більш виразне зниження показників функції дихання [28].

За результатами наших власних клінічних спостережень і даними інших досліджень, ранні ознаки пошкоджуючої дії хлору на епітелій слизової оболонки дихальної системи та очей людини залежить від наступних умов: концентрації газоподібного хлору; тривалості експозиції; вмісту води в епітеліальних клітинах слизових оболонок; індивідуальної чутливості [5-7, 29-32, 34-36].

Перші клінічні прояви після впливу хлору проявляються майже миттєво і пов'язані із подразненням слизових оболонок очей, носа, трахеї і бронхів. У легких випадках отруєння після нетривалого впливу низьких концентрацій хлору постраждалі скаржаться на відчуття дряпання в горлі, сухий кашель, утруднене дихання, відчуття задухи; іноді відмічаються помірно виражені різь в очах, слезотеча, закладеність носа і нежить.

Об'єктивно, в перші години після впливу хлору спостерігається помірно виражена гіперемія слизової оболонки верхніх дихальних шляхів із накопиченням невеликої кількості серозних виділень у порожнині носа. До кінця першої доби інтенсивність запальних явищ зазвичай збільшується. Посилюється нежить, виникає легка хрипота, частота дихання збільшується (20–24 у хв.), прогресує сухий кашель. На фоні жорсткого дихання в легенях вислуховуються розсіяні хрипи. Нерідко відмічається утруднене дихання з подовженим видихом, яке нагадує дихання при нападі бронхіальної астми, що може бути пов'язано із рефлексорним спазмом гладкої мускулатури дрібних бронхів. Одночасно хворі скаржаться на головний біль, біль у верхній частині живота, за груди-

external breathing (forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and their ratio (FEV1/FVC), peak exhalation speed and an increase in airway resistance, which indicated the formation of bronchospasm. Patients with hyperreactive airway (HRA) demonstrated a more pronounced decrease in respiratory function indicators [28].

According to the results of our clinical observations and the data of other studies, the early signs of the damaging effect of chlorine on the epithelium of the mucous membrane of the respiratory system and human eyes depends on the following conditions: the concentration of gaseous chlorine; exposure duration; water content in the epithelial cells of the mucous membranes; individual sensitivity [5-7, 29-32, 34-36].

The first clinical manifestations after exposure to chlorine appear almost instantly and are associated with irritation of the mucous membranes of the eyes, nose, trachea, and bronchi. In mild cases of poisoning, after short-term exposure to low concentrations of chlorine, victims complain of a scratchy feeling in the throat, a dry cough, difficulty breathing, and a feeling of suffocation; sometimes mildly pronounced tearing in the eyes, lacrimation, nasal congestion, runny nose are noted.

Objectively, in the first hours after exposure to chlorine, there is moderately pronounced hyperemia of the mucous membrane of the upper respiratory tract with the accumulation of a small amount of serous secretions in the nasal cavity. By the end of the first day, the intensity of inflammatory phenomena usually increases. Runny nose intensifies, slight hoarseness occurs, breathing rate increases (20–24 per minute), dry cough progresses. Against the background of hard breathing, scattered rales are heard in the lungs. Difficulty breathing with prolonged exhalation is often noted, which resembles breathing during an attack of bronchial asthma, which may be associated with a reflex spasm of the smooth muscles of the small bronchi. At the same time, patients complain of a headache, pain in the upper part of the abdomen, behind the sternum, and in the right hypochondrium.

Clinical symptoms in acute mild chlorine poisoning usually indicate the development

ною і правому підребер'ї.

Клінічні симптоми при гострих легких отруєннях хлором зазвичай свідчать про розвиток токсикогенного фарингіту, ларингіту, трахеїту, трахеобронхіту, найчастіше з доброякісним нетривалим лікуванням (3–7 діб).

При отруєннях середньої тяжкості хворі скаржаться на відчуття сухості та печії в горлі, осиплість голосу, нежить, кислий присмак у роті, головний біль, різь в очах, слъозотечу, біль у грудях, сухий, «гавкаючий», нападаподібний, виснажливий кашель. При об'єктивному обстеженні виявляється гіперемія слизової оболонки дихальних шляхів, яка набрякла і покрита пінистим мокротинням з прошарками крові.

У більшості тяжких випадків виникає афонія, виразний ціаноз, частота дихання збільшується (24–30 у хв. із утрудненим видихом). Над поверхнею легенів вислуховуються сухі й вологі хрипи крупного та середнього калібру, що характеризує наявність дифузного бронхіту. Якщо захворювання перебігає без ускладнень, то клінічне одужання настає через 10–15 діб. При тяжких отруєннях хлором, поряд з явищами дифузного токсичного бронхіту наявні клінічні ознаки бронхіоліту (наявність розсіяних дрібно пухирчатих і вологих хрипів), переважно у задніх та нижніх бокових відділах легень. Відмічається виразний ціаноз внаслідок асфіксії, задухи або задишки з утрудненим видихом, стридорозне дихання, виснажливий кашель з пінистим мокротинням, нерідко з слідами крові, біль за грудиною, підвищення температури, загальний тяжкий стан.

У крові спостерігається лейкоцитоз, прискорене ШОЕ (25–40 мм/год.). Газовий склад крові зазвичай змінений у бік гіпоксемії та гіперкапнії.

У таких випадках отруєння хлором, які супроводжуються коматозним станом, іноді має місце судоми, або помірне збудження. В особливо тяжких випадках отруєння до дифузного бронхіту додається не тільки бронхіоліт, бронхопневмоніт, але ARDS, токсичний пневмоніт і некардіогенний набряк легенів, який нерідко є смертельним.

У тяжких випадках отруєння зазвичай відмічається тахікардія, зниження скорочувальної функції міокарда [22, 23]. В окремих випадках при отруєнні хлором може розви-

of toxicogenic pharyngitis, laryngitis, tracheitis, and tracheobronchitis term treatment (3–7 days) are most often found.

In cases of moderate poisoning, patients complain of a feeling of dryness and burning in the throat, hoarseness of voice, runny nose, sour taste in the mouth, headache, watery eyes, lacrimation, chest pain, dry, "barking", paroxysmal, exhausting cough. An objective examination reveals hyperemia of the mucous membrane of the respiratory tract, which is swollen and covered with foamy sputum with layers of blood.

In more severe cases, there is aphonia, pronounced cyanosis, and the frequency of breathing increases (24–30 per minute with difficult exhalation). Dry and wet rales of large and medium caliber are heard above the surface of the lungs, which characterizes the presence of diffuse bronchitis. If the disease proceeds without complications, clinical recovery occurs in 10–15 days. In severe chlorine poisoning, clinical signs of bronchiolitis (presence of scattered finely bubbly and moist wheezing), mainly in the posterior and lower lateral parts of the lungs, are present along with the phenomena of diffuse toxic bronchitis. Marked cyanosis due to asphyxia, suffocation, or shortness of breath with difficult exhalation, stridor breathing, exhausting cough with foamy sputum, often with traces of blood, pain behind the sternum, fever, general serious condition is noted.

Leukocytosis, accelerated ESR (25–40 mm/hour) is observed in the blood. The gas composition of the blood is usually changed in the course of hypoxemia and hypercapnia.

In severe cases of chlorine poisoning, which are accompanied by a comatose state, convulsions or moderate agitation are sometimes noted. In particularly severe cases of poisoning, diffuse bronchitis is accompanied by not only bronchiolitis, bronchopneumonia, but also ARDS, toxic pneumonitis, and non-cardiogenic pulmonary edema, which is often fatal.

In severe cases of poisoning, tachycardia, a decrease in the contractile function of the myocardium is usually noted [22, 23]. In some cases, chlorine poisoning may develop asthmatic status or ARDS with severe asphyxia [30–32].

The most serious complication of chlo-

ватися астматичний статус, або ARDS з тяжкою асфіксією [30 -32].

Найбільш тяжким ускладненням отруєння хлором є некардіогенний набряк легенів. На рисунку представлена динаміка комп'ютерної томографії легенів хворого з гострим отруєнням хлором на фоні лікуван-

rine poisoning is non-cardiogenic pulmonary edema. The figure shows the dynamics of computer tomography of the lungs of a patient with acute chlorine poisoning against the background of treatment [33].

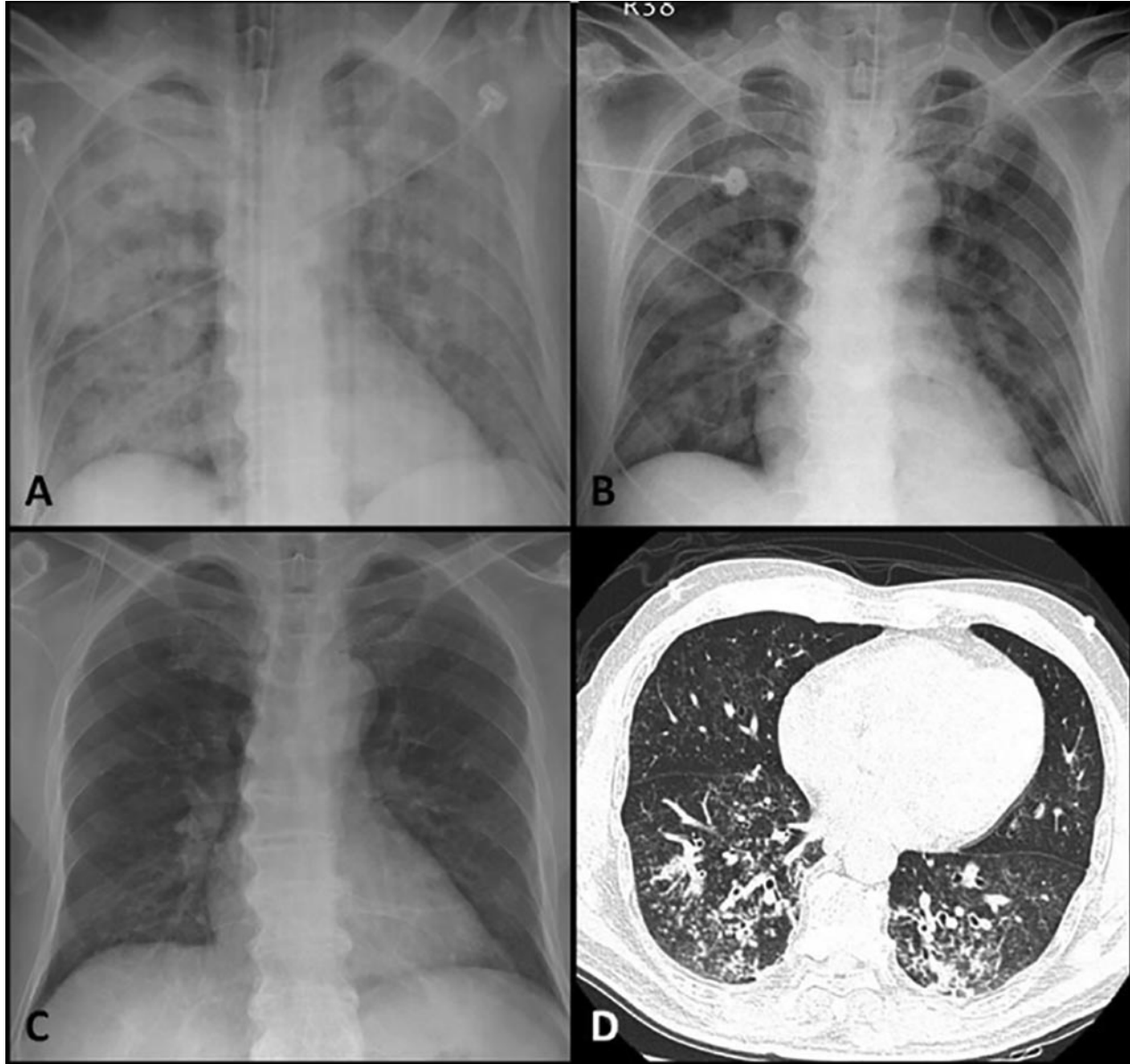


Рис. 1. Рентгенографія ОГК у пацієнта з інгаляційним отруєнням хлором тяжкого ступеня. А – перша доба лікування, двобічне дифузне помутніння легень. В – третя доба лікування (після припинення ЕСМО). С – через 4 тижні після початку лікування рентгенограма нормалізувалася. D – комп'ютерна томографія легень виявила помірне потовщення бронхіальної стінки в нижніх легеневиx полях і матове помутніння в легенях з обох боків.

Примітка: ЕСМО: екстракорпоральна мембранна оксигенація [33].

Fig. 1. Chest X-ray of the patient with severe chlorine inhalation poisoning. A – the first day of treatment, bilateral diffuse clouding of the lungs. B - the third day of treatment (after stopping ECMO). C – 4 weeks after the start of treatment, the radiograph normalized. D - computed tomography of the lungs revealed moderate thickening of the bronchial wall in the lower lung fields and matte opacification in the lungs on both sides.

Note: ECMO: extracorporeal membrane oxygenation [33].

Дослідники Терапевтичного і токсикологічного центру AlWaltz (Велика Британія) провели систематичний огляд публікацій для визначення клінічних ознак, результатів лікування та віддалених наслідків впливу газоподібного хлору на людей (з 1966 року по січень 2017 року). Було складено базу даних відповідних статей і використано описову статистику для узагальнення даних. Авторами було ідентифіковано 36 документів з описом 37 інцидентів, пов'язаних із 1566 особами, які зазнали гострого контакту з газоподібним хлором. Найбільш поширеними симптомами у постраждалих були кашель (29 %), задишка (22%), біль у горлі (16%), порушення зору (12%) і надмірне виділення мокротиння або кровохаркання (7%). Невідкладна терапія включала застосування високого потоку кисню (32,8%); кортикостероїдів (28,4%); бронхолітиків (28,2%) і штучної вентиляції легень (ШВЛ) (2,3%). Повідомлялося про дев'ять летальних випадків (0,6%). Дані катамнезу (подальшого спостереження) були доступні в 60% випадків; повне одужання було зареєстровано в 90% випадків [31].

Дослідники Департаменту невідкладної медицини, Університетської лікарні Султана Кабуса (Маскат, Султанат Оман) вивчали різні клінічні прояви та результати лікування пацієнтів після гострого промислового впливу хлору в Омані. Ретроспективно було оцінено 15 пацієнтів, які зазнали впливу газоподібного хлору на металоплавильному заводі в Омані, внаслідок чого шість (40%) пацієнтів були госпіталізовані та дев'ять (60%) пацієнтів були виписані з відділення невідкладної допомоги після початкового лікування. Клінічними симптомами після впливу газоподібного хлору були подразнення очей (66,6%), кашель (73,3%), задишка (40,0%), дискомфорт у грудях (66,6 %), ринорея (66,6%), запаморочення (40,0%), блювання (46,6%), біль у горлі (13,3%), стридор (53,3%). Важливими ознаками також були тахікардія (40,0%), тахіпное (40,0%), хрипи (20,0%) і використання допоміжних м'язів для дихання (20,0%). Ознаки та симптоми подразнення очей, ринореї, тахікардії, тахіпное, хрипів та використання допоміжних м'язів для дихання продемонстрували значну кореляцію з результатом (госпіталізація) із значенням ($p < 0,05$) [32].

Researchers at the Al Waltz Center for Therapeutics and Toxicology (United Kingdom) conducted a systematic review of the literature to identify clinical signs, treatment outcomes and long-term effects of exposure to chlorine gas in humans (from 1966 to January 2017). A database of relevant articles was compiled and descriptive statistics were used to summarize the data. The authors identified 36 documents describing 37 incidents involving 1,566 individuals who were acutely exposed to chlorine gas. The most common symptoms in victims were cough (29 %), shortness of breath (22 %), sore throat (16 %), visual disturbances (12 %), and excessive sputum or hemoptysis (7 %). Emergency therapy included the use of high flow oxygen (32.8 %); corticosteroids (28.4 %); bronchodilators (28.2 %) and artificial lung ventilation (VLT) (2.3 %). Nine deaths were reported (0.6 %). Catamnestic studies were available in 60 % of cases; complete recovery was registered in 90 % of cases [31].

Researchers from the Department of Emergency Medicine, Sultan Qaboos University Hospital (Muscat, Sultanate of Oman) studied various clinical manifestations and treatment outcomes of patients after acute industrial exposure to chlorine in Oman. Fifteen patients exposed to chlorine gas at a smelter in Oman were retrospectively evaluated, resulting in six (40 %) hospitalizations and nine (60 %) discharges from the emergency department after initial treatment. Clinical symptoms after exposure to chlorine gas were eye irritation (66.6 %), cough (73.3 %), shortness of breath (40.0 %), chest discomfort (66.6 %), rhinorrhea (66.6 %), dizziness (40.0 %), vomiting (46.6 %), sore throat (13.3 %), stridor (53.3 %). Tachycardia (40.0 %), tachypnea (40.0 %), wheezing (20.0 %), and use of accessory muscles for breathing (20.0 %) were also important signs. Signs and symptoms of eye irritation, rhinorrhea, tachycardia, tachypnea, wheezing, and use of accessory muscles for breathing showed a significant correlation with the outcome (hospitalization) with a value of ($p < 0.05$) [32].

Дослідники відділення швидкої медичної допомоги лікарні Пуанкаре (Гарш, Франція) зазначають, що вплив хлору може призвести до легеневої обструкції, синдрому реактивної дисфункції дихальних шляхів, синдрому гострого респіраторного дистрес-синдрому, а зрідка – до смерті. Автори зробили системний огляд опублікованих даних про отруєння хлором у тварин і людей (2007–2017 рр.) за ключовими словами «газоподібний хлор», «лікування» або «постконтактна дія»; було знайдено 45 відповідних статей, 22 дослідження на тваринах, 6 оглядів, 19 випадків і 1 рандомізоване контрольне дослідження на людях. Автори зазначили, що в більшості публікацій було вказано на ефективність використання в постраждалих зволоженого кисню; бронходилататорів (бета₂-агоністів), що вводилися за допомогою небулайзерів; інгаляції бікарбонату натрію; внутрішньовенного введення преднізолону та інгаляційного введення салбутамолу. Зазначалось про ефективність застосування антиоксидантів: комбінація аскорбінової кислоти і дефероксаміну; але ефективність антибіотиків, що призначалися профілактично, клінічно не доведено [29].

Співробітники відділу клінічної токсикології та токсикологічного центру (Мюнхен, Німеччина) надали інформацію про підходи до лікування пацієнтів з інгаляційними отруєннями хлором: першочерговими кроками є фізичне обстеження, пульсоксиметрія та аналіз газового складу крові. Очі слід ретельно промити, негайно надати зволожений кисень і ввести бронходилататори інгаляційним шляхом. Якщо є біль за грудною, необхідно зробити ЕКГ, визначити рівень тропонінів, коагулограму і загальний аналіз крові. Звичайний рентген грудної клітки не рекомендується – за винятком підозри на набряк легень. При підозрі на набряк голосової щілини слід провести ларингоскопію. Ефективність введення бікарбонату натрію інгаляційним шляхом викликає дискусію. Може знадобитися інтубація трахеї і механічна вентиляція з постійним позитивним тиском у дихальних шляхах, можлива трахеотомія. Автори вважають, що слід обмежено застосовувати глюкокортикоїди для профілактики набряку легень, профілактичний прийом антибіотиків також не рекомендується [30].

Researchers of the Department of Population Epidemiological Studies (Garches, France) note that exposure to chlorine can lead to pulmonary obstruction, reactive respiratory dysfunction syndrome pathways, acute respiratory distress syndrome, and, rarely, death. The authors conducted a systematic review of published data on chlorine poisoning in animals and humans (2007–2017) using the key words "chlorine gas", "treatment" or "post-exposure action"), 45 relevant articles were found: 22 animal studies, 6 reviews, 19 case studies and 1 randomized controlled trial in humans. The authors noted that most publications indicated the effectiveness of using humidified oxygen in victims; bronchodilators (beta₂-agonists), which were administered using nebulizers; inhalation of sodium bicarbonate; intravenous administration of prednisolone and inhalation administration of salbutamol. It was noted about the effectiveness of the use of antioxidants: a combination of ascorbic acid and deferoxamine; however, the effectiveness of prophylactic antibiotics has not been clinically proven [29].

Employees of the Division of Clinical Toxicology and Poison Control Center (Munich, Germany) provided information on approaches to the treatment of patients with inhalation chlorine poisoning: physical examination, pulse oximetry, and blood gas analysis are the primary steps. The eyes should be washed thoroughly, humidified oxygen should be given immediately and bronchodilators administered by inhalation. If there is pain behind the sternum, it is necessary to do an ECG, determine the level of troponins, a coagulation test, and a general blood test. A regular chest X-ray is not recommended, except for suspicion of pulmonary edema. If glottis swelling is suspected, laryngoscopy should be performed. The effectiveness of sodium bicarbonate administration by inhalation is controversial. Tracheal intubation and mechanical ventilation with constant positive airway pressure may be required, and tracheotomy is possible. The authors believe that glucocorticoids should be used in a limited way to prevent

Враховуючи, що хлор важчий за повітря, евакуація постраждалих із осередку ураження повинна здійснюватися через підвищену місцевість. Пункт збору постраждалих має бути розташований з навітряного боку від токсичної хмари. Постраждалих, що мають виразні ознаки отруєння (задишку, кашель, осиплість голосу), необхідно забезпечити зволуженим киснем. Залежно від стану пацієнта, його можна транспортувати до медичного закладу з подачею кисню через назальні канюлі, лицеву маску без дихальної системи, за допомогою неінвазивної вентиляції з позитивним тиском або з попередньою інтубацією трахеї [29, 31, 37, 38].

Після евакуації постраждалих з осередку ураження хлором вони мають бути під наглядом лікарів або медичного персоналу протягом 24 годин навіть за відсутності клінічних ознак отруєння.

Хлор має особливість викликати відтерміновані токсичні ефекти, тому постраждалим з мінімальними клінічними ознаками отруєння хлором рекомендовано обмеження вживання рідини, призначають сечогінні засоби з метою попередження розвитку набряку легень. Лікування пацієнтів, що зазнали впливу хлору, від якого не існує антидотів, досі залишається складним завданням. Наслідки гострих отруєнь газоподібним хлором залежать від тяжкості ураження бронхолегеневої системи, пов'язаної з концентрацією діючого токсиканту та тривалості експозиції.

Клінічні прояви легкого ступеня, що характеризуються катаральним фарингітом і трахеобронхітом, минають зазвичай через 5–7 діб. Клінічні прояви середнього ступеня тяжкості з бронхоспазмом, надсадним кашлем, задишкою, різкою гіперемією і набряком слизових бронхолегеневої системи з ділянками виразкування піддаються лікуванню складніше, але як правило, у більшості випадків, минають через 2–3 тижні. В окремих випадках, після отруєння середнього ступеня формується хронічний бронхіт, пневмосклероз, бронхіальна астма.

При отруєнні тяжкого ступеня з виразним ураженням бронхолегеневої системи, із задишкою або асфіксією, стридорозним диханням, бронхопневмонією, гострим респіраторним дистрес-синдромом або

pulmonary edema, and prophylactic antibiotics are also not recommended [30].

Considering that chlorine is heavier than air, the evacuation of victims from the center of damage should be carried out through elevated terrain. The casualty collection point should be located on the windward side of the toxic cloud. Victims with obvious signs of poisoning (shortness of breath, cough, hoarseness of voice) must be provided with humidified oxygen. Depending on the patient's condition, he can be transported to a medical facility with oxygen through nasal cannulas, a face mask without a breathing system, using non-invasive positive pressure ventilation, or with previous endotracheal intubation [29, 31, 37, 38].

After the evacuation of victims from the center of chlorine damage, they should be under the supervision of doctors or medical personnel for 24 hours, even in the absence of clinical signs of poisoning.

Chlorine has the peculiarity of causing delayed toxic effects, so victims with minimal clinical signs of chlorine poisoning are recommended to limit fluid intake, prescribe diuretics to prevent the development of pulmonary edema. Treatment of patients exposed to chlorine, for which there are no antidotes, still remains a difficult task. The consequences of acute poisoning with gaseous chlorine depend on the severity of damage to the bronchopulmonary system associated with the concentration of the active toxicant and the duration of exposure.

Mild clinical manifestations, characterized by catarrhal pharyngitis and tracheo-bronchitis, usually pass in 5–7 days. Clinical manifestations of moderate severity, with bronchospasm, whooping cough, shortness of breath, sharp hyperemia and edema of the mucous membranes of the bronchopulmonary system with areas of pronounced forging are more difficult to treat, but usually, in most cases, pass in 2–3 weeks. In some cases, chronic bronchitis, pneumosclerosis, and bronchial asthma develop after moderate poisoning.

Severe poisoning with pronounced damage to the bronchopulmonary system, with short-

набряком легень клінічні прояви тривають більш пролонговано – 1–3 місяці, у 2–3% випадків закінчуються смертю постраждалих, у більшості випадків спостерігається розвиток хронічної патології дихальних шляхів.

Діагностика тяжкості ураження хлором поруч з об'єктивною оцінкою стану постраждалого передбачає рентгенографію органів грудної клітки, комп'ютерну томографію, за необхідності бронхоскопію, оцінку функції зовнішнього дихання, печінки та нирок.

План лікування хворих з гострим інгаляційним отруєнням хлором повинен включати, перш за все, респіраторну підтримку, що передбачає:

- оксигенацію (через носові канюлі, маску); штучну вентиляцію легень з ендотрахеальною інтубацією, або трахеотомією;
- активну кінетотерапію (регулярні повороти пацієнта на живіт - не менше 2 разів по 4 – 6 годин, за умови стабільної гемодинаміки, або повороти на різні боки кожні 2 години);
- бронхоскопію, трахеобронхіальний лаваж (із застосуванням ендотрахеального введення штучного сурфактанту, синтетичного або тваринного походження).

У тяжких випадках застосовується ЕСМО (за умов: $PaO_2 < 50$ мм рт.ст., $SaO_2 < 85-90\%$ при $FiO_2 = 1$ та режиму ПТКВ > 10 см вод.ст.).

Залишається дискусійним використання методу парціальної рідинної вентиляції легень із застосуванням перфторанів.

Медикаментозна терапія має бути спрямована, перш за все, на усунення бронхоспазму і покращення прохідності бронхів, що включає застосування бета₂-адреноміметиків, які вводяться парентерально або за допомогою інгаляторів і небулайзерів.

Одночасно рекомендується застосування лужних інгаляцій, що попереджають утворення активних метаболітів хлору (соляної та хлорнуватистої кислот). Доведена ефективність застосування кортикостероїдів (особливо – інгаляційно) та антиоксидантів (аскорбінова кислота, альфа-ліпоєва кислота, ацетил-цистеїн, токоферол та ін.). З метою попередження розвитку набряку

ness of breath or asphyxia, stridor breathing, bronchopneumonia, acute respiratory distress syndrome or pulmonary edema, clinical manifestations last longer – 1–3 months, in 2–3 % of cases end in the death of the victims, in most cases, the development of chronic pathology of the respiratory tract is observed.

Diagnosis of the severity of chlorine damage, along with an objective assessment of the victim's condition, involves chest radiography, computer tomography, if necessary, bronchoscopy, assessment of the function of external breathing, liver and kidneys.

The treatment plan for patients with acute inhalation chlorine poisoning should include, first of all, respiratory support, which includes:

- oxygenation (through nasal cannulas, mask); artificial lung ventilation with endotracheal incubation; or tracheotomy;
- active physical therapy (regular turning of the patient on his stomach – at least 2 times for 4–6 hours, provided hemodynamics is stable, or turning to different sides every 2 hours);
- bronchoscopy, tracheobronchial lavage (with the use of endotracheal introduction of artificial surfactant, synthetic or of animal origin).

In severe cases, ECMO is used – (under the conditions of $PaO_2 < 50$ mm Hg, $SaO_2 < 85-90\%$ with $FiO_2 = 1$ and breathing mode with PEEP > 10 cm Hg).

The use of the method of partial liquid lung ventilation with the use of perfluorans remains debatable.

Drug therapy should be aimed, first of all, at eliminating bronchospasm and improving bronchial patency, which includes the use of beta₂-andromimetic, which are administered parenterally or with the help of inhalers and nebulizers.

At the same time, it is recommended to use alkaline inhalations, which prevent the formation of active chlorine metabolites (hydrochloric and hypochlorous acids). The effectiveness of the use of corticosteroids (especially inhalation) and antioxidants (ascorbic acid, alpha-lipoic acid, tocopherol, etc.) has been proven. In order to

легень застосовуються сечогінні препарати. Антибіотики призначаються в разі розвитку бактеріальних ускладнень, профілактично антибіотикотерапія не доцільна. Тривалість лікування пацієнтів з інгаляційним отруєнням хлором залежить від тяжкості стану, та може складати від 10 діб до 3-х місяців, а терміни реабілітації – від 3-х місяців до року і більше.

Висновки. Газоподібний хлор до теперішнього часу є причиною масових гострих отруєнь з іритативним та іритативно-некротичним ураженням верхніх дихальних шляхів, в окремих випадках супроводжується набряком легень з фатальними наслідками.

Остаточний механізм токсичної дії хлору досі залишається недостатньо вивченим, особливо – на рівні внутрішньоклітинних структур. Але за останні десятиліття з'явилися результати досліджень, що значно просунули уяву науковців у розумінні механізмів дії хлору, що дозволило підвищити ефективність лікування інгаляційних уражень, спричинених газоподібним хлором.

Експериментально доведено, що іритативні та іритативно-некротичні ефекти викликає не стільки газоподібний хлор, скільки продукти його гідратації – соляна та хлорнуватиста кислоти, які безпосередньо викликають високу продукцію реактивних супероксидів і нітрогенних оксидантів, що формують окисний стрес, як в епітеліальних клітинах слизової оболонки бронхолегеневих структур, так і в більш глибоких тканинах. Внаслідок цього процесу виникають деструкція клітин миготливого епітелію, порушення функціонування іонних каналів та підвищення проникності клітинних мембран. Розвиваються реакції запалення: гіперемія, набряк, деструкція сурфактанту і бронхоспазм. Запальний процес супроводжується викидом різноманітних біологічно активних речовин, що належать до групи прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-18, внутрішньоядерний фактор – NF-KB), фактору некрозу пухлини (TNF- β), а також 8-ізопростану – ключового біомаркери окисного стресу. Встановлено, що хлоровані ліпіди (Cl-ліпіди) можуть служити біомаркерами та медіаторами впливу і токсичності газоподібного хлору.

prevent the development of pulmonary edema, diuretics are used. Antibiotics are prescribed in case of the development of bacterial complications, prophylactic antibiotic therapy is not advisable. The duration of treatment of patients with chlorine inhalation poisoning depends on the severity of the condition and can range from 10 days to 3 months, and the rehabilitation period is from 3 months to a year or more.

Conclusions. To this day, chlorine gas is the cause of mass acute poisonings with irritative and irritative-necrotic lesions of the upper respiratory tract, in some cases accompanied by pulmonary edema with a fatal outcome.

The final mechanism of the toxic effect of chlorine is still not well understood, especially at the level of intracellular structures. However, in recent decades, research results have significantly advanced scientists' understanding of chlorine's mechanisms of action, leading to increased effectiveness in the treatment of inhalation injuries caused by gaseous chlorine.

It has been experimentally proven that irritative and irritative-necrotic effects are caused not so much by chlorine gas, but by its hydration products – hydrochloric and hypochlorous acids, which directly cause high production of reactive superoxides and nitrogenous oxidants that form oxidative stress, as in the epithelial cells of the mucous membrane of the bronchopulmonary structures, as well as in deeper tissues. As a result of this process, the destruction of cells of the ciliated epithelium, disruption of the functioning of ion channels and increased permeability of cell membranes occur. Inflammatory reactions develop: hyperemia, edema, destruction of surfactant and bronchospasm. The inflammatory process is accompanied by the release of various biologically active substances belonging to the group of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, intranuclear factor – NF-KB), tumor necrosis factor (TNF- β), as well as 8-isoprostane – a key biomarker of oxidative stress. It has been established that chlorinated lipids (Cl-lipids) can serve as bio-

Зазначені процеси викликають пошкодження внутрішньоклітинних структур – мітохондрій, обумовлюючи дисбаланс у функціонуванні сигнальної молекули цАМФ і порушення процесів аутофагії, що веде до зниження енергетичного потенціалу клітин з розвитком ендотеліальної дисфункції як в клітинах дихальних шляхів, так і позалегеневою ендотеліальною дисфункцією. Системна дисфункція ендотелію сприяє анатомічному пошкодженню і порушенню функції не тільки бронхолегеневої системи, але й серцево-судинної системи і нирок.

При виникненні масових отруєнь хлором, пов'язаних з промисловими аваріями, аваріями при транспортуванні хлору, терористичними актами або воєнними діями, важливе значення має належна евакуація по підвищеній місцевості з використанням спеціальних або підручних засобів захисту органів дихання і, за можливості, кисню.

Враховуючи чисельність випадків отруєнь газоподібним хлором, що реєструються в багатьох країнах світу і високий ризик виникнення аварійно небезпечних ситуацій, що можуть супроводжуватися масовими інгаляційними отруєннями хлором, дослідження механізмів виникнення токсичних ефектів продовжує залишатися актуальним завданням сучасної клінічної токсикології.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

markers and mediators of the effect and toxicity of chlorine gas.

These processes cause damage to intracellular structures - mitochondria, causing an imbalance in the functioning of the signaling molecule cAMP and disruption of autophagy processes, which leads to a decrease in the energy potential of cells with the development of endothelial dysfunction, both in the cells of the respiratory tract and outside the pulmonary endothelial dysfunction. Systemic dysfunction of the endothelium contributes to anatomical damage and impaired function not only of the bronchopulmonary system, but also of the cardiovascular system and kidneys.

In the event of mass chlorine poisonings associated with industrial accidents, chlorine transportation accidents, terrorist acts, or military operations, proper evacuation to elevated terrain using special or improvised means of respiratory protection and, if possible, oxygen, is important.

Considering the number of cases of poisoning with chlorine gas registered in many countries of the world and the high risk of emergency situations that can be accompanied by mass inhalation poisoning with chlorine, the study of the mechanisms of the occurrence of toxic effects continues to be an urgent task of modern clinical toxicology.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

REFERENCES

1. Звіт про основні результати діяльності Державної служби України з надзвичайних ситуацій у 2018 році. [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: URL: [http://www.dsns.gov.ua/files/2018/1/26/Zvit%202018\(KMU\).pdf](http://www.dsns.gov.ua/files/2018/1/26/Zvit%202018(KMU).pdf).
2. Chlorine. PubChem. The National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine>.
3. American Association of Poison Control Centers (AAPCC). [Electron. resource]. Access mode: URL: <https://www.aapcc.org/>.
4. “29 people taken to hospital after chlorine gas released at London’s Olympic park”. The Guardian. [Electron. resource]. Access mode: URL: <https://www.theguardian.com/uk-news/2022/mar/23/people-suffer-breathing-difficulties-after-reported-release-of-gas-at-london-olympic-park>.
5. Mohan A, Kumar SN, Rao MH, et al. Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2010 Jul-Sep;52(3):149-52.

1. Report on the main results of the State Emergency Service of Ukraine in 2018. [Electron. resource]. – Access mode: URL: [http://www.dsns.gov.ua/files/2018/1/26/Zvit%202018\(KMU\).pdf](http://www.dsns.gov.ua/files/2018/1/26/Zvit%202018(KMU).pdf).
2. Chlorine. PubChem. The National Center for Biotechnology Information. [Electron. resource]. – Access mode: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine>.
3. American Association of Poison Control Centers (AAPCC). [Electron. resource]. Access mode: URL: <https://www.aapcc.org/>.
4. “29 people taken to hospital after chlorine gas released at London’s Olympic park”. The Guardian. [Electron. resource]. Access mode: URL: <https://www.theguardian.com/uk-news/2022/mar/23/people-suffer-breathing-difficulties-after-reported-release-of-gas-at-london-olympic-park>.
5. Mohan A, Kumar SN, Rao MH et al. Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2010 Jul-Sep;52(3):149-52.

- Moulick ND, Banavali S, Abhyankar AD, et al. Acute accidental exposure to chlorine fumes - a study of 82 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1992 Apr-Jun;34(2):85-9.
- Новашов А. «Смерть ходила поряд». 36 років тому в Кемерові внаслідок викиду хлору загинули десятки людей». Репортаж від 15.11.2019. Радіо Свобода. Рубрика: Північ. Реалії. [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: URL: <https://www.sibreal.org/a/30264627.html>.
- Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. First Edition, Ramesh C. Gupta, Editor, Academic Press, Elsevier, San Diego, CA, USA, 2009. Hardback, 1147 pages. ISBN 978-0-12-374484-5.
- Romano JA. Jr, Lukey BJ, Salem H. Chemical Warfare Agents. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics. – NY: CRC Press, 2007. - 723 p.
- Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling, and use of chemical weapons and on their destruction. – The Hague: Technical secretariat of the organization for the prohibition of chemical weapons, 2005. – 165p.
- 600 жителів Іраку постраждали через хімічну атаку ІДІЛ. Ракети з хімікатами випущені по невеликому містечку Таза на півночі країни. Газета «Лівий берег». [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: URL: https://lb.ua/world/2016/03/12/330075_600_zhiteley_iraka_postradali_izza.html.
- В Іраку через витік хлору постраждали десятки людей. Інтернет видання «РБК-Україна». [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: URL: <https://www.rbc.ua/ukr/news/irake-utechki-hlora-postradali-desyatki-lyudey-1552715106.html>.
- Організація із заборони хімічної зброї. Офіційний сайт. [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: URL: <https://www.opcw.org/about-us/member-states/syria>.
- Morim A, Guldner GT. Chlorine Gas Toxicity. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID:30725898.
- Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health.* 1993 May-Jun. 9(3):439-55.
- The Chemistry of Chlorine, Bromine, Iodine and Astatine: Pergamon Texts in Inorganic Chemistry, Volume 7. By A. J. Downs and C. J. Adams. PUBLISHER: Elsevier Science. 481 pages. ISBN: 9781483158327.
- Chlorine. PubChem. The National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine>.
- Squadrito GL, Postlethwait EM, Matalon S. Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010 Sep;299(3):L289-300. doi:10.1152/ajplung.00077.2010.
- Yadav AK, Bracher A, Doran SF, et al. Mechanisms and modification of chlorine-induced lung injury in animals. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):278-83. doi:10.1513/pats.201001-009SM.
- Jurkuvenaite A, Benavides GA, Komarova S, et al. Upregulation of autophagy decreases chlorine-induced mitochondrial injury and lung inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2015 Aug;85:83-94. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.039.
- Honavar J, Samal AA, Bradley KM, et al. Chlorine gas exposure causes systemic endothelial dysfunction by inhibiting endothelial nitric oxide synthase-dependent signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Aug;45(2):419-25. doi:10.1165/rcmb.2010-0151OC.
- Samal A, Honavar J, Roger C, et al. Potential for chlorine gas-induced injury in the extrapulmonary vasculature. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):290-3. doi:10.1513/pats.201001-006SM.
- Moulick ND, Banavali S, Abhyankar AD, et al. Acute accidental exposure to chlorine fumes - a study of 82 cases. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1992 Apr-Jun;34(2):85-9.
- Novashov A. "Death walked by." 36 years ago, dozens of people died in Kemerovo due to the release of chlorine." Report from 11/15/2019. Radio Svoboda. Heading: North. Realities. [Electron. resource]. Access mode: URL: <https://www.sibreal.org/a/30264627.html>.
- Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. First Edition, Ramesh C. Gupta, Editor, Academic Press, Elsevier, San Diego, CA, USA, 2009. Hardback, 1147 pages. ISBN 978-0-12-374484-5.
- Romano JA, Lukey BJ, Salem H. Chemical Warfare Agents. Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics. – NY: CRC Press, 2007. - 723 p.
- Convention on the prohibition of the development, production, stockpiling, and use of chemical weapons and on their destruction. – The Hague: Technical secretariat of the organization for the prohibition of chemical weapons, 2005. – 165p.
- 600 Iraqis were injured in a chemical attack by ISIS. Rockets with chemicals were fired at the small town of Taza in the north of the country. "Left Bank" newspaper. [Electron. resource]. – Access mode: URL: https://lb.ua/world/2016/03/12/330075_600_zhiteley_iraka_postradali_izza.html.
- Dozens of people were injured in Iraq due to a chlorine leak. "RBC-Ukraine" Internet publication. [Electron. resource]. – Access mode: URL: <https://www.rbc.ua/ukr/news/irake-utechki-hlora-postradali-desyatki-lyudey-1552715106.html>.
- Organization for the Prohibition of Chemical Weapons. Electron. resource]. – Access mode: URL: <https://www.opcw.org/about-us/member-states/syria>.
- Morim A, Guldner GT. Chlorine Gas Toxicity. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID:30725898.
- Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health.* 1993 May-Jun. 9(3):439-55.
- The Chemistry of Chlorine, Bromine, Iodine and Astatine: Pergamon Texts in Inorganic Chemistry, Volume 7. By A. J. Downs and C. J. Adams. PUBLISHER: Elsevier Science. 481 pages. ISBN: 9781483158327.
- Chlorine. PubChem. The National Center for Biotechnology Information. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorine>.
- Squadrito GL, Postlethwait EM, Matalon S. Elucidating mechanisms of chlorine toxicity: reaction kinetics, thermodynamics, and physiological implications. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010 Sep;299(3):L289-300. doi:10.1152/ajplung.00077.2010.
- Yadav AK, Bracher A, Doran SF, et al. Mechanisms and modification of chlorine-induced lung injury in animals. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):278-83. doi:10.1513/pats.201001-009SM.
- Jurkuvenaite A, Benavides GA, Komarova S, et al. Upregulation of autophagy decreases chlorine-induced mitochondrial injury and lung inflammation. *Free Radic Biol Med.* 2015 Aug;85:83-94. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.039.
- Honavar J, Samal AA, Bradley KM, et al. Chlorine gas exposure causes systemic endothelial dysfunction by inhibiting endothelial nitric oxide synthase-dependent signaling. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Aug;45(2):419-25. doi:10.1165/rcmb.2010-0151OC.
- Samal A, Honavar J, Roger C, et al. Potential for chlorine gas-induced injury in the extrapulmonary vasculature. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):290-3. doi:10.1513/pats.201001-006SM.

23. Carlisle M, Lam A, Svendsen ER, et al. Chlorine-induced cardiopulmonary injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jun;1374(1):159-67. doi: 10.1111/nyas.13091.
24. Wigenstam E, Elfsmark L, Koch B, et al. Acute respiratory changes and pulmonary inflammation involving a pathway of TGF- β 1 induction in a rat model of chlorine-induced lung injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Oct 15;309:44-54. doi:10.1016/j.taap.2016.08.027.
25. Elfsmark L, Ågren L, Akfur C, et al. 8-Isoprostane is an early biomarker for oxidative stress in chlorine-induced acute lung injury. *Toxicol Lett.* 2018 Jan 5;282:1-7. doi:10.1016/j.toxlet.2017.10.007.
26. Ford DA, Honavar J, Albert CJ, et al. Formation of chlorinated lipids post-chlorine gas exposure. *J Lipid Res.* 2016 Aug;57(8):1529-40. doi:10.1194/jlr.M069005.
27. Hoyle GW. Mitigation of chlorine lung injury by increasing cyclic AMP levels. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):284-9. doi:10.1513/pats.201001-002SM.
28. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):257-63. doi:10.1513/pats.201001-008SM.
29. Tuong AH, Desprésaux Th, Loeb Th., et al. Emergency management of chlorine gas exposure – a systematic review. Volume 57, 2019 -Issue 2. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519193>.
30. Zellner T, Eyer F. Choking agents and chlorine gas - History, pathophysiology, clinical effects and treatment. *Toxicol Lett.* 2020 Mar 1;320:73-79. doi:10.1016/j.toxlet.2019.12.005.]
31. Govier P, Coulson JM. Civilian exposure to chlorine gas: A systematic review. *Toxicol Lett.* 2018 Sep 1;293:249-252. doi:10.1016/j.toxlet.2018.01.014.
32. Khilji MF. Clinical Presentations and Outcomes of Industrial Chlorine Gas Exposure Incidence in Oman. *Prehosp Disaster Med.* 2021 Feb;36(1):18-24. doi:10.1017/S1049023X20001375.
33. Chen TF, Wang CH, Hermes GL, et al. Chlorine inhalation injury with acute respiratory distress syndrome treated by extra-corporeal membrane oxygenation system. *Glob J Medical Clin Case Rep.* 2020 7(1):005-009. doi:10.17352/2455-5282.000079.
34. Costa LG, Hodgson E. *Current Protocols in Toxicology.* – NY: John Wiley & Sons, 2005. – 2759 p.
35. Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank LR. et al. *Goldfrank's Manual of Toxicological Emergencies.* – NY: McGraw-Hil, 2007. – 1126 p.
36. Achanta S, Jordt S-E. Toxic effects of chlorine gas and potential treatments: a literature review. *Toxicol Mech Methods.* 2021 May;31(4):244-256. doi:10.1080/15376516.2019.1669244.
37. Cevik Y, Onay M, Akmaz I, et al. Mass casualties from acute inhalation of chlorine gas. *South Med J.* 2009 Dec;102(12):1209-13. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181bf6dc67.
38. Culley JM, Richter J, Donevant S, et al. Validating signs and symptoms from an actual mass casualty incident to characterize an irritant gas syndrome agent (IGSA) Exposure: a first step in the development of a Novel IGSA Triage Algorithm. *J Emerg Nurs.* 2017 Jul;43(4):333-338. doi:10.1016/j.jen.2016.11.001.
23. Carlisle M, Lam A, Svendsen ER, et al. Chlorine-induced cardiopulmonary injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2016 Jun;1374(1):159-67. doi: 10.1111/nyas.13091.
24. Wigenstam E, Elfsmark L, Koch B, et al. Acute respiratory changes and pulmonary inflammation involving a pathway of TGF- β 1 induction in a rat model of chlorine-induced lung injury. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016 Oct 15;309:44-54. doi:10.1016/j.taap.2016.08.027.
25. Elfsmark L, Ågren L, Akfur C, et al. 8-Isoprostane is an early biomarker for oxidative stress in chlorine-induced acute lung injury. *Toxicol Lett.* 2018 Jan 5;282:1-7. doi:10.1016/j.toxlet.2017.10.007.
26. Ford DA, Honavar J, Albert CJ, et al. Formation of chlorinated lipids post-chlorine gas exposure. *J Lipid Res.* 2016 Aug;57(8):1529-40. doi:10.1194/jlr.M069005.
27. Hoyle GW. Mitigation of chlorine lung injury by increasing cyclic AMP levels. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):284-9. doi:10.1513/pats.201001-002SM.
28. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc.* 2010 Jul;7(4):257-63. doi:10.1513/pats.201001-008SM.
29. Tuong AH, Desprésaux Th, Loeb Th., et al. Emergency management of chlorine gas exposure – a systematic review. Volume 57, 2019 -Issue 2. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1519193>.
30. Zellner T, Eyer F. Choking agents and chlorine gas - History, pathophysiology, clinical effects and treatment. *Toxicol Lett.* 2020 Mar 1;320:73-79. doi:10.1016/j.toxlet.2019.12.005.]
31. Govier P, Coulson JM. Civilian exposure to chlorine gas: A systematic review. *Toxicol Lett.* 2018 Sep 1;293:249-252. doi:10.1016/j.toxlet.2018.01.014.
32. Khilji MF. Clinical Presentations and Outcomes of Industrial Chlorine Gas Exposure Incidence in Oman. *Prehosp Disaster Med.* 2021 Feb;36(1):18-24. doi:10.1017/S1049023X20001375.
33. Chen TF, Wang CH, Hermes GL, et al. Chlorine inhalation injury with acute respiratory distress syndrome treated by extra-corporeal membrane oxygenation system. *Glob J Medical Clin Case Rep.* 2020 7(1):005-009. doi:10.17352/2455-5282.000079.
34. Costa LG, Hodgson E. *Current Protocols in Toxicology.* – NY: John Wiley & Sons, 2005. – 2759 p.
35. Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank L.R. et al. *Goldfrank's Manual of Toxicological Emergencies.* – NY: McGraw-Hil, 2007. - 1126 p.
36. Achanta S, Jordt S-E. Toxic effects of chlorine gas and potential treatments: a literature review. *Toxicol Mech Methods.* 2021 May;31(4):244-256. doi:10.1080/15376516.2019.1669244.
37. Cevik Y, Onay M, Akmaz I, et al. Mass casualties from acute inhalation of chlorine gas. *South Med J.* 2009 Dec;102(12):1209-13. doi:10.1097/SMJ.0b013e3181bf6dc67.
38. Culley JM, Richter J, Donevant S, et al. Validating signs and symptoms from an actual mass casualty incident to characterize an irritant gas syndrome agent (IGSA) Exposure: a first step in the development of a Novel IGSA Triage Algorithm. *J Emerg Nurs.* 2017 Jul;43(4):333-338. doi:10.1016/j.jen.2016.11.001.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Проданчук Микола Георгійович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна, ORCID 0000-0002-9229-9761.

Балан Галина Макарівна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділу «Інститут експериментальної токсикології та медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, хар-

чової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Курділь Наталія Віталіївна – кандидат медичних наук, заступник директора з наукових та клінічних питань Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Басанець Анжела Володимирівна – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, головний науковий співробітник відділу «Інститут екогігієни і токсикології пестицидів та агрохімікатів» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна, ORCID 0000-0002-9229-9761.

Жмійко Петро Григорович – доктор біологічних наук, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології та медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Кравчук Олександр Павлович – кандидат медичних наук, перший заступник директора Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Prodanchuk Mykola – Doctor of Medical Sciences, Professor; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Director of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine, ORCID 0000-0002-9229-9761.

Balan Galyna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher Department of the Institute of Experimental Toxicology and Medical and Biological Research of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Kurdil Nataliia – Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific and Clinical Affairs of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Basanets Anzhela – Doctor of Medical Sciences, Professor; Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, the main researcher of Department "Institute of ecohygiene and toxicology of pesticides and agrochemicals" of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine, ORCID 0000-0002-9229-9761.

Zhminko Petro – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of the Institute of Experimental Toxicology and Medical and Biological Research of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Kravchuk Olexandr – Candidate of Medical Sciences, First Deputy Director of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine, 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 07.06.2022

The article was received by the editors 06.07.2022