

Горохова Л.Г.^{1,2}, Жукова А.Г.^{1,2}, Кизиченко Н.В.^{1,2}, Казицкая А.С.¹

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ НЕКОТОРЫХ АРИЛГЕТЕРОАЛКАНКАРБОНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;

²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк

Введение. Одной из актуальных медико-социальных проблем является интоксикация организма работников, возникающая в процессе производства лекарственных препаратов на химико-фармацевтических предприятиях. В связи с этим необходимы обоснование и разработка гигиенического нормирования содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы. Изучены параметры токсичности (1-бензиллиндол-3-ил-тио) уксусной кислоты (БТУК) и трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензиллиндол-3-илтиоацетата (ВМ-7-02). Экспериментальные исследования проведены на аутбредных крысах и мышах, кроликах и морских свинках. С помощью стандартных физиологических, биохимических, гематологических и морфологических показателей оценивали воздействие веществ на экспериментальных животных. Параметры острой ингаляционной токсичности веществ определяли при проведении эксперимента в камере для ингаляционных затравок с использованием спектрофотометрии для анализа количества вещества в воздухе камер. Обработку и интерпретацию полученной информации проводили с использованием программного комплекса Statistic 10.0.

Результаты. По величинам средних смертельных доз (DL_{50}) оба ксенобиотика могут быть отнесены к умеренно опасным веществам III класса опасности, видовые и половые различия в чувствительности животных к исследуемым веществам не выражены. Местная кожная реакция и признаки резорбции веществ через неповрежденную кожу отсутствуют. Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензиллиндол-3-илтиоацетата можно классифицировать как слабое. Способность к материалному накоплению в организме у соединения ВМ-7-02 средняя: коэффициент кумуляции равен 3,7. У БТУК кумулятивные способности ещё слабее – коэффициент равен 5,1. В подостром эксперименте оказывают токсическое действие преимущественно на гепаторенальную систему. Пороговый показатель острого ингаляционного действия БТУК составляет 100,7 мг/м³, ВМ-7-02–57,8.

Заключение. Рекомендованный ориентировочный безопасный уровень воздействия БТУК мг/м³ в воздухе рабочей зоны – 2,0 мг/м³; ВМ-7-02–0,3 мг/м³. Соблюдение указанного норматива обеспечит минимизацию риска для здоровья работающих.

Ключевые слова: производные арилгетероалканкарбонновых кислот; токсичность; гигиеническое нормирование.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Жукова А.Г., Кизиченко Н.В., Казицкая А.С. Токсикологическая оценка воздействия на организм некоторых арилгетероалканкарбонновых соединений. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(7): 734-737. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-734-737>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Горохова Л.Г.; сбор и обработка материала – Горохова Л.Г., Казицкая А.С.; статистическая обработка – Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В.; написание текста – Горохова Л.Г., Жукова А.Г.; редактирование – Жукова А.Г.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 21.02.2019

Принята к печати 27.05.19

Опубликована 08.2019

Gorokhova L. G.^{1,2}, Zhukova A. G.^{1,2}, Kizichenko N. V.^{1,2}, Kazitskaya A. S.¹

TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF THE EXPOSURE TO SOME ARYLHETEROALKANECARBOXYLIC COMPOUNDS ON THE BODY

¹FSBSI “Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;

²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of FSBEI HE “Kemerovo State University”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. One of the current medical and social problems is the intoxication of the body of workers that occurs during the production of medicines in chemical-pharmaceutical enterprises. In this regard, it is necessary to substantiate and develop a hygienic rationing of the content of harmful substances in the air of the working area.

Materials and methods. Toxicity parameters (1-benzylindol-3-yl-thio) acetic acid (BTAA) and tris-(2-hydroxyethyl) ammonium-1-benzylindol-3-ylthioacetate (VM-7-02) were studied. Experimental studies were conducted on outbred rats and mice, rabbits and guinea pigs. Using standard physiological, biochemical, hematological and morphological parameters, the effect of the substance on the experimental animals was evaluated. The parameters of acute inhalation toxicity of substances were determined during the experiment in the chamber for inhalation primers using spectrophotometry to analyze the amount of the substance in the air of the chambers. Processing and interpretation of the information obtained was performed using the software package “Statistic 10.0”.

Results. In terms of mean lethal doses (DL_{50}), both xenobiotics can be classified as moderately hazardous substances of hazard class III, and there are no specific species and sex differences in the sensitivity of animals to the substances under study. Local skin reaction and signs of resorption of substances through intact skin are absent. The irritant effect on the mucous membranes of the eyes of tris-(2-hydroxyethyl) ammonium-1-benzylindol-3-ylthioacetate can be classified as weak. The ability to material accumulation in the body of the compound VM-7-02 is medium: the cumulation

coefficient is 3.7. At BTAA cumulative abilities are even weaker – the coefficient is equal to 5.1. In the subacute experiment, they have a toxic effect mainly on the hepatorenal system. The threshold of acute inhalation action of BTAA is 100.7, VM-7-02–57.8 mg/m³.

Conclusion. A tentative safe level of exposure to VM-7-02 in the air of the working area is recommended at 0.3 mg/m³, BTAA is recommended at 2.0 mg/m³. Compliance with this standard will minimize the risk to the health of workers.

Key words: arylheteroalkanecarboxylic acid derivatives; toxicity; hygienic rating.

For citation: Gorokhova L.G., Zhukova A.G., Kizichenko N.V., Kazitskaya A.S. Toxicological assessment of the exposure to some arylheteroalkanecarboxylic compounds on the body. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 734-737. (In Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-734-737

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, Ph.D. in biological sciences, lead researcher of the laboratory of molecular-genetic and experimental researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about authors:

Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>; Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Kizichenko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>; Kazitskaya A.S., <http://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

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

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Contribution: The concept and design of the study - Gorokhova L.G.; Collection and processing of material - Gorokhova L.G., Kazitskaya A.S.; Statistical processing - Gorokhova L.G., Kizichenko N.V.; Text Writing - Gorokhova L.G., Zhukova A.G.; Editing - Zhukova A.G.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article - all co-authors.

Received: 21 February 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: August 2019

Введение

Одной из актуальных медико-социальных проблем является интоксикация организма работников, возникающая в процессе производства лекарственных препаратов на химико-фармацевтических предприятиях. Обоснование и разработка гигиенического нормирования содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны позволит создать безопасные условия труда и обеспечить своевременную профилактику производственно обусловленных заболеваний [1–3].

Среди производных арилгетероалканкарбоновых кислот выявлены вещества, обладающие высоким уровнем воздействия на функциональные системы организма и широким интервалом фармакологического действия. В зависимости от особенностей химической структуры, среди них найдены вещества, способные оказывать цито- и канцеростатическое, блокирующее агрегацию тромбоцитов действие, модулировать физиологический эритропоэз, повышать сопротивляемость организма к вредным воздействиям. Среди вновь синтезированных веществ наибольший уровень биологической активности показал трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндо-3-илтиоацетат (рабочее название VM-7-02), оказывающий влияние на гуморальное звено иммунного ответа и способный подавлять рост малигнизированных клеток [4–7]. Цель исследования – получение токсикологической характеристики трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндо-3-илтиоацетата и (1-бензилиндо-3-илтио)уксусной кислоты (БТУК) (полупродукта при синтезе) и их гигиеническое нормирование в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы

Эксперименты проводились на мелких теплокровных животных: аутбредных белых мышах и крысах, морских свинках светлой масти и кроликах. Все манипуляции с животными отвечали требованиям приказа Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г., регламентирующего использование лабораторных животных для научных целей. Процедуры изучения токсичности соответствовали методическим указаниям «МУ 2163-80» и проводились в однократных и повторных экспериментах при разных способах введения веществ (пероральном, перкутанном и ингаляционном).

Величины средней смертельной дозы (DL_{50}) соединений определяли при однократном пероральном введении в виде масляной эмульсии, на протяжении 2 нед после введения веществ отслеживали развитие признаков отравления и динамику выживаемости.

Для сравнительной оценки состояния животных использовали интегральные параметры, показатели клинических и биохимических анализов сыворотки крови и мочи, морфологические данные [8–11]. Анализ наличия у исследуемых веществ раздражающего действия на неповрежденные кожные покровы проведен в соответствии с методическими указаниями «МУ 2102-79». Полученные результаты интерпретировали с использованием программного комплекса Statistic 10.0 [12].

Результаты

Полученные параметры DL_{50} БТУК для крыс-самок и самцов составили соответственно 3800 и 3375 мг/кг, для мышей-самок и самцов – 1500 и 1800 мг/кг. Соединение VM-7-02 для крыс-самок, самцов и мышей-самок показало значения DL_{50} , равные 2100, 2300 и 840 мг/кг соответственно.

Анализ основных токсикометрических данных позволяет отнести исследуемые ксенобиотики к веществам умеренно опасным, III класса опасности, без наличия значительных различий в видовой и половой чувствительности (таблица).

Острая интоксикация отличалась рядом особенностей: животные были заторможены, отмечено нарушение координации движений, парализация задних конечностей, судорожные подергивания туловища, гипотермия. У части животных отмечены приступы клонических судорог; затрудненное, клокочущее дыхание, сопровождающееся пенными выделениями из носовых ходов. Гибель большинства животных наблюдалась в течение первых часов и суток интоксикации, отдельные особи погибли в течение последующих 2 сут.

Симптомы местного действия на слизистые оболочки глаз при внесении веществ в натуральном виде однократно в конъюнктивный мешок глаза кроликов [13, 14] обнаружены только у трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндо-3-илтиоацетата и характеризуются

Показатели токсикометрии (1-бензилиндол-3-ил-тио) уксусной кислоты и трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндол-3-илтиоацетата

Параметры токсикометрии	БТУК	ВМ-7-02
Коэффициент половой чувствительности (КПЧ)	1,15	1,12
Коэффициент видовых различий (КВР):		
♂	1,9	2,6
♀	2,5	2,8
Коэффициент кумуляции	5,1	3,7 2,7
Порог острого ингаляционного действия, мг/м ³	100,7 ± 15,57	57,8 ± 8,09
Сенсибилизирующее действие	–	–
Раздражающее действие на неповрежденную кожу	–	–
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз	–	Слабо выражено

ся слабой степенью раздражающего действия, внесение (1-бензилиндол-3-ил-тио) уксусной кислоты признаков раздражения не вызывало.

На кожных покровах животных, подвергшихся воздействию ксенобиотиков, не отмечено проявлений воспалительной реакции покровных тканей. Нанесение веществ 10-кратно на кожу морских свинок и 20-кратно на кожу хвостов крыс не обнаружило признаков резорбции через кожный барьер: гибели животных не было, не наблюдалось ни признаков общей интоксикации, ни местного раздражающего действия.

Изучение алергизирующих свойств веществ проведено в экспериментах на морских свинках светлой масти с использованием метода А.Д. Черноусова (воспроизведение гиперчувствительности замедленного типа) [15] и методики повторных кожных аппликаций, алергических свойств у соединений не обнаружено.

Способность веществ к накоплению в организме определяли по Р.К. Лиму (Lim et al., 1961) и Ю.С. Когану с последующим вычислением кумуляционных коэффициентов ($K_{\text{кум}}$) [16]. Способность к накоплению в организме у трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндол-3-илтиоацетата расценивается как средняя: коэффициент кумуляции ($C_{\text{кум}}$), определяемый по Р.К. Лиму et al., равен 4,7, по Ю.С. Когану – 2,7 (см. таблицу); (1-бензилиндол-3-ил-тио) уксусная кислота обладает слабой кумуляционной способностью ($K_{\text{кум}} = 5,1$).

С целью изучения характера токсического действия веществ проведён подострый эксперимент (введение перорально 0,1 DL₅₀ в течение 30 сут) [17, 18]. Наиболее выраженной интоксикация была при введении ВМ-7-02, среди её проявлений отмечены: общее угнетённое состояние животных, редкое затруднённое дыхание.

Статистически значимыми при интоксикации изучаемыми ксенобиотиками являлись отставание в приросте массы тела опытных животных от контроля, гипотермия. Отмечено изменение параметров функционального состояния мочевой системы (сниженная концентрация белка и хлоридов в моче при увеличенном спонтанном диурезе), поджелудочной железы (увеличение активности сывороточной α -амилазы). Также при исследовании сывотки крови отмечено снижение концентрации общего холестерина, выявлены биохимические маркеры наличия токсического поражения гепатоцитов (увеличение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы) [19–21]. Исследование периферической крови показало относительную

эритро-, эозинофило- и лимфоцитопению при наличии общего лейкоцитоза. Токсическое воздействие обоих веществ приводило к изменению в электрокардиограмме животных (увеличение высоты зубца Р при затравке ВМ-7-02 и уменьшение высоты зубца R при поступлении в организм БТУК).

Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) веществ вычисляли в условиях динамической 4-часовой затравки. Степень пороговости воздействия определялась по изменению индикаторных параметров, полученных в течение субхронического исследования. По величине Lim_{ac} более токсичным при попадании в организм ингаляционным путём является трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндол-3-илтиоацетат (см. таблицу).

Способность соединения ВМ-7-02 к повреждению генетического клеточного аппарата исследована в дозах от 75 до 235 мг/кг; использовали методы учёта количества хромосомных аббераций в клетках костного мозга мышшей-самцов линии Balb/c и частоты доминантных летальных мутаций у самцов крыс; соматического мозаицизма клеток крыла *Drosophila melanogaster* [22–25]. Для всех стадий спермиогенеза было характерно отсутствие признаков увеличения постимплантационной гибели эмбрионов. При интоксикации мышшей веществом ВМ-7-02 не выявлены значимые отличия уровней абберантных метафаз между экспериментальной и контрольной группами животных, наличие в основном одиночных и парных фрагментов полностью соответствовало спонтанному уровню хромосомных аббераций. Не обнаружены мутагенные пятна в клетках крыла *Drosophila melanogaster* как в контроле, так и в опытной группе.

Обсуждение

Данные о токсичности (1-бензилиндол-3-ил-тио) уксусной кислоты и трис-(2-гидроксиэтил) аммоний-1-бензилиндол-3-илтиоацетата в открытой печати отсутствуют, гигиенические нормативы не определены. В проведённом эксперименте показано, что изученные соединения по величинам DL₅₀ относятся к веществам III класса опасности (класс умеренно опасных веществ). Обладая средней способностью к кумуляции, изученные ксенобиотики могут вызывать токсическое действие на организм при субхроническом и хроническом воздействии в малых дозах, что необходимо учитывать в связи с опасностью возникновения хронического отравления у работающих химических производств. Субхроническое пероральное поступление исследуемых ксенобиотиков в организм вызывает в организме целый ряд нарушений, в основном общетоксического характера, с преимущественным влиянием на кровь и функционирование гепаторенальной системы. Оценка данных эксперимента по изучению способности ВМ-7-02 вызывать повреждения наследственного аппарата клеток свидетельствует об отсутствии повреждающего действия на семенники и сперматозоиды при пероральном воздействии вещества. Для теплокровных животных ВМ-7-02 не является мутагеном, не обладает цитогенетическим и эмбриотоксическим эффектом.

Заключение

Проведённые исследования ВМ-7-02 и БТУК характеризуют их как умеренно опасные вещества, не обнаруживающие явных различий в видовой и половой чувствительности. Данные соединения не вызывают воспалительной реакции покровных тканей, не являются алергенами, но могут вызывать слабое раздражение глаз. Способность повреждать генетический аппарат клеток у соединения ВМ-7-02 отсутствует. Субхроническое пероральное ве-

дение веществ в организм вызывает хроническую интоксикацию, проявляющуюся поражением гепаторенальной системы и системы крови. У ВМ-7-02 выявлены средние кумуляционные свойства, у БТУК – слабые. Порог острого ингаляционного воздействия для БТУК – 100,7 мг/м³, для ВМ-7-02 – 57,8 мг/м³.

Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия была рассчитана согласно методическим указаниям «МУ 3936-85», с учетом полученных среднесмертельных доз, коэффициента кумуляции и порога острого ингаляционного действия и составила 2 мг/м³ для БТУК и 0,3 мг/м³ для ВМ-7-02. Соблюдение указанных нормативов на производстве способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Литература (п. 23 см. References)

1. Рембовский В.Р., Могиленкова Л.А. Классификация состояния здоровья работающих при воздействии химического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (11): 25-31.
2. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701-7.
3. Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 38-42.
4. Колесникова О.П., Кудалева О.Т., Сухенко Т.Г., Лыков А.П., Гайдун К.В., Лимонов В.Л. и др. Изучение иммуноотропной активности у новых производных арилгетероалканкарбоновых кислот. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2006; 69(3): 47-9.
5. Колесникова О.П., Кудалева О.Т., Ненасева Е.В., Гольдина И.А., Гойман Е.В., Лыков А.П. и др. Селективные иммунодепрессивные свойства нового производного индоллил-тиоалканкарбоновой кислоты. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2007; 27(2): 14-8.
6. Гайдун К.В., Колесникова О.П., ред. *Виллим: доклинические исследования*. Новосибирск; 2008.
7. Колесникова О.П., Кудалева О.Т., Гойман Е.В. Иммунодепрессивные, анти-метастатические свойства готовой лекарственной формы соединения ВМ-7-02. *Вестник Уральской государственной медицинской академии*. 2009; (2): 212-3.
8. Горохова Л.Г., Соседова Л.М., Мартынова Н.А. Доклиническое исследование как основа гигиенического нормирования производных бензофурана. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (7): 30-3.
9. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46-52.
10. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике: Монография*. Москва-Ярославль: ООО «Фотолайф»; 2018.
11. Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Патоморфологические аспекты хронического отравления флуоксетином. *Вестник судебной медицины*. 2013; 2(3): 35-8.
12. Орлов А.И. Статистические модели в медицине. *Научный журнал КубГАУ*. 2016; 124(10): 1-30.
13. Юркевич Е.С., Илюкова И.И., Щербинская Е.С. Изучение раздражающего /разъедающего действия на кожу и слизистые оболочки по методам ОЭСР. Стратегия проведения испытаний. *Здоровье и окружающая среда*. 2015; 2 (25): 171-6.
14. Семенова М.В., Чукина С.И., Ковешникова Е.И. Изучение местно-раздражающего действия препаратов Аверсект форте и Аверсект комби при нанесении на кожу и слизистую оболочку глаза. *Российский паразитологический журнал*. 2016; 36(2): 240-4.
15. Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания. М.; 1997.
16. Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (часть 3. Экспериментальные данные и их обоснование). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014; (1): 7-20.
17. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 1-23.
18. Бирюкова Н.П., Русаков С.В., Напалкова В.В. Общие принципы доклинической оценки безопасности фармакологических лекарственных средств для ветеринарного применения. *Ветеринарный врач*. 2018; (1): 3-9.
19. Горохова Л.Г., Мартынова Н.А. Экспериментальное исследование гепатотоксичности флуоксетина. В кн.: *Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека: Материалы XLVI научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»*. Кемерово: ООО «Примула»; 2011: 24-7.
20. Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96-100.
21. Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. *Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению*. 2017; (1): 158-170.
22. Горохова Л.Г., Колесникова О.П., Гайдун К.В. К вопросу о гигиеническом нормировании производных арилгетероалканкарбоновых кислот. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; (6): 144-6.
24. Абилов С.К., Глазер В.М. Генетическая токсикология: итоги и проблемы. *Генетика*. 2013; 49(1): 81.
25. Бекетова Д.Д., Крышень К.Л., Касторнова А.Е., Ацапкина А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Анализ мутагенной активности. Тест по учету доминантных летальных мутаций у млекопитающих. *Международный вестник ветеринарии*. 2014; (3): 95-104.

References

1. Rembousky V.R., Mogilenkova L.A. Classification of health state in workers subjected to chemical factor. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (11): 25-31. (in Russian)
2. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiyena i sanitaria*. 2016; 95(8): 701-7. (in Russian)
3. Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavtsova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (6): 38-42. (in Russian)
4. Kolesnikova O.P., Kudaeva O.T., Sukhenko T.G., Lykov A.P., Gaidull K.V., Limonov V.L. et al. Screening of new derivatives of arylheteroalkanecarboxylic acid on the immune system. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2006; 69(3): 47-9. (in Russian)
5. Kolesnikova O.P., Kudaeva O.T., Nenasheva E.V., Goldina L.A., Goiman E.V., Lykov A.P. et al. A selective immunosuppressive properties of the new derivative of arylheteroalkanecarboxylic acid. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2007; 27(2): 14-8. (in Russian)
6. Gaidul K.V., Kolesnikova O.P. eds. Vilim: preclinical studies. [Vilim: doklinicheskiye issledovaniya]. Novosibirsk; 2008. (in Russian)
7. Kolesnikova O.P., Kudaveva O.T., Goiman E.V. Immunosuppressive, antimetastatic properties of the finished dosage form of compound VM-7-02. *Vestnik Ural'skoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2009; (2): 212-3. (in Russian)
8. Gorokhova L.G., Sosedova L.M., Martynova N.A. Preclinical study as a basis for hygienic regulation of benzofuran derivatives. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (7): 30-3. (in Russian)
9. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46-52. (in Russian)
10. Gus'kova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K. Safety of drugs: from pre-clinic to clinic: Monograph. [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike: Monografiya]. Moscow-Yaroslavl: OOO «Fotolayf»; 2018. (in Russian)
11. Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Bugaeva M.S. Pathological and morphological aspects of chronic poisoning with fluoxetine. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2013; 2(3): 35-8. (in Russian)
12. Orlov A.I. Statistical models in medicine. *Nauchnyy zhurnal KubGAU*. 2016; 124(10): 1-30. (in Russian)
13. Jurkiewicz E.S., Ilyukova I.I., Shcherbinskaya E.S. Study of irritant / corrosive effects on the skin and mucous membranes by methods OECD. Test strategy. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. 2015; 2 (25): 171-6. (in Russian)
14. Semenova M.V., Chukina S.I., Koveshnikova E.I. Studies on local irritative effects of drugs Aversect forte and Aversect combi applied to the skin and conjunctiva. *Rossiyskiy parazitologicheskii zhurnal*. 2016; 36(2): 240-4. (in Russian)
15. Requirements for the formulation of experimental studies to substantiate the maximum permissible concentrations of industrial chemical allergens in the air of the working area and atmosphere: Methodology guidelines. [Trebovaniya k postanovke eksperimental'nykh issledovaniy po obosnovaniyu predel'no dopustimyykh kontsentratsiy promyshlennykh khimicheskikh allergenov v vozdukhke rabochoy zony i atmosfery: Metodicheskiye ukazaniya]. Moscow; 1997. (in Russian)
16. Shtabsky B.M. The doctrine of cumulation and its application in preventive toxicology (part 3. Experimental data and discussion). *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny*. 2014; (1): 7-20. (in Russian)
17. Karkishchenko N.N. Classic and alternative models in drug toxicology. *Biomeditsina*. 2006; (4): 1-23. (in Russian)
18. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of preclinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarnyy vrach*. 2018; (1): 3-9. (in Russian)
19. Gorokhova L.G., Martynova N.A. Experimental study of fluoxetine hepatotoxicity. In: *Modern problems of occupational medicine, hygiene and human ecology: Materials of the XLVI scientific and practical conference with international participation "Hygiene, organization of healthcare and occupational pathology" and the seminar "Actual issues of modern occupational pathology"*. [Sovremennyye problemy meditsiny truda, gigiyeny i ekologiy cheloveka: Materialy XLVI nauchnoy i prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem "Gigiyena, organizatsiya yazaravookhraneniya i profpatologiya" i seminar "Aktual'nyye voprosy sovremennoy profpatologii"]. Kemerovo: OOO "Primula"; 2011: 24-7. (in Russian)
20. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P., Buchkovskaya I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96-100. (in Russian)
21. Galatenko A.G. Simulation of toxic liver damage in small laboratory animals. *Sovremennyye aspekty sanatorno-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoy pomoshchi detскому i vzrosлому naseleniyu*. 2017; (1): 158-170. (in Russian)
22. Gorokhova L.G., Kolesnikova O.P., Gaidul K.V. To the question on hygienic rationing derivatives of arylheteroalkanecarboxylic acids. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; (6): 144-6. (in Russian)
23. Doherty A.T. Chromosome aberration frequency in rat peripheral lymphocytes increases with repeated dosing with hexamethylphosphoramide cyclophosphamide. *Mutagenesis*. 2012; 27(5): 533-9.
24. Abilev S.K., Glaser V.M. Genetic toxicology: Findings and challenges. *Genetika*. 2013; 49(1): 81. (in Russian)
25. Beketova D.D., Kryshen K.L., Kastornova A.E., Atsapkina A.A., Makarova M.N., Makarov V.G. Mutagenic activity analysis. Dominant lethal assay in mammals. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2014; (3): 95-104. (in Russian)