



Сутункова М.П.¹, Кашанская Е.П.¹, Соловьева С.Н.¹, Минигалиева И.А.¹,
Гоголева О.И.², Васильева А.В.¹

Влияние препарата «Лимфомиозот» на цитотоксическое действие кристаллического диоксида кремния

¹ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 620014, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 620028, Екатеринбург, Россия

Введение. Управление рисками, создаваемыми загрязнением воздуха рабочей зоны кристаллическим диоксидом кремния (КДК) на предприятиях, связанных с его добычей и переработкой, относится к числу наиболее важных проблем медицины труда. Особую озабоченность вызывает цитотоксичность этого вида кремния, которая лежит в основе его фиброгенного действия. В связи с этим поиск средств, повышающих устойчивость организма к цитотоксическим эффектам диоксида кремния, является актуальной задачей.

Материалы и методы. Для изучения сдвигов клеточного состава жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) и некоторых её биохимических характеристик респираторную фракцию первоуральского кварцита (ПК), содержащего 98% кристаллического диоксида кремния, вводили интра-трахеально аутобредным белым крысам-самкам в виде взвеси 10 мг ПК в 1 мл дистиллированной воды, по 1 мл на одно животное. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. Образец ПК вызывает характерную для цитотоксических пылей реакцию альвеолярного фагоцитоза, которая проявляется увеличением общей клеточности БАЛЖ, числа альвеолярных макрофагов (АМ) и нейтрофильных лейкоцитов (НЛ), а особенно отношения НЛ/АМ (которое является надёжным сравнительным индексом цитотоксичности). Это цитотоксическое действие ПК было существенно ослаблено приёмом в течение 1 мес до интратрахеального введения препарата «Лимфомиозот», что проявлялось снижением показателя отношения НЛ/АМ и некоторых биохимических показателей цитоллиза в БАЛЖ.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения препарата «Лимфомиозот» для профилактики цитотоксического действия пыли кристаллического диоксида кремния.

Ключевые слова: кристаллический диоксид кремния; альвеолярные макрофаги; цитопротектор; цитотоксичность; «Лимфомиозот»

Для цитирования: Сутункова М.П., Кашанская Е.П., Соловьева С.Н., Минигалиева И.А., Гоголева О.И., Васильева А.В. Влияние препарата «Лимфомиозот» на цитотоксическое действие кристаллического диоксида кремния. *Гигиена и санитария*. 2021; 100 (6): 605-609 <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-605-609>

Для корреспонденции: Кашанская Елена Петровна, зав. кабинетом консультативной помощи клиники ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП, врач-терапевт, профпатолог, терапевт по остеопорозу, 620014, Екатеринбург. E-mail: ktyfgbnth@yandex.ru; ilzira-minigalieva@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Благодарность. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: Сутункова М.П. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Кашанская Е.П. — сбор данных литературы, написание текста; Соловьева С.Н., Васильева А.В. — сбор и обработка материала; Минигалиева И.А. — статистическая обработка, написание текста; Гоголева О.И. — сбор данных литературы. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Поступила 18.03.2021 / Принята к печати 18.05.2021 / Опубликована 28.06.2021

Marina P. Sutunkova¹, Elena P. Kashanskaya¹, Svetlana N. Solovyova¹, Ilzira A. Minigalieva¹,
Olga I. Gogoleva², Anastasiya V. Vasilyeva¹

Cytotoxic action reduction of crystalline silicon dioxide in a toxicological experiment associated with Lymphomyosot

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation;

²Ural State Medical University, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Introduction. Among the most relevant issues in occupational health is the risk management of the contamination of working air by crystalline silicon dioxide (CSD) in enterprises dealing with its extraction and processing. Cytotoxicity of this silicon type that underlies its fibrogenic action is of particular concern. Thereby, it is an urgent goal to find drugs that increase the body's resistance to cytotoxic effects of silicon dioxide.

Materials and methods. For the study of changes in the cellular composition of the bronchoalveolar lavage (BAL) and some of its biochemical characteristics, a respirable portion of Pervouralsk quartzite (PQ) containing 98% CSD was inserted intratracheally to outbred white female rats in the form of a suspension of 10 mg of PQ in 1 ml of distilled water in the dose of 1 ml. Student's *t*-test was applied for statistical analysis of the obtained data.

Results. PQ sample induces the alveolar phagocytosis response typical for cytotoxic dust expressed by an increase in the total BAL cell count, the number of both alveolar macrophages (AM) and neutrophilic leukocytes (NL), and particularly the NL/AM ratio (which is a reliable comparative index of cytotoxicity). The administration of «Lymphomyosot» considerably reduced this cytotoxic effect of PQ within one month before the intratracheal injection. It showed a decrease in NL/AM ratio and some biochemical indicators of cytolysis in BAL.

Conclusion. There was demonstrated the applicability of «Lymphomyosot» as a precaution against the cytotoxic effect of CSD dust.

Keywords: crystalline silicon dioxide; alveolar macrophages; cytoprotector; cytotoxicity; Lymphomyosot

For citation: Sutunkova M.P., Kashanskaya E.P., Solovyova S.N., Minigalieva I.A., Gogoleva O.I., Vasilyeva A.V. Cytotoxic action reduction of crystalline silicon dioxide in a toxicological experiment associated with Lymphomyosot. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100 (6): 605-609. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-6-605-609> (In Russ.)

For correspondence: *Elena P. Kashanskaya*, MD, internist, occupational therapist, osteoporosis therapist, Head of the consulting room at Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation. E-mail: ktyfgbnt@yandex.ru; ilzira-minigalieva@yandex.ru

Information about the authors:

Sutunkova M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>; Solovyova S.N., <https://orcid.org/0000-0001-8580-403X>; Minigalieva I.A., <https://orcid.org/0000-0002-0097-7845>; Kashanskaya E.P., <https://orcid.org/0000-0002-0073-6347>; Gogoleva O.I., <https://orcid.org/0000-0001-6887-3738>; Vasilyeva A.V., <https://orcid.org/0000-0001-9384-8550>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution of the authors: *Sutunkova M.P.* – concept and design of the study, writing text; *Kashanskaya E.P.* – collection and processing of material, writing text; *Solovyova S.N., Vasilyeva A.V.* – collection and processing of material; *Minigalieva I.A.* – statistical data processing, writing text; *Gogoleva O.I.* – collecting literature data. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Received: March 18, 2021 / Accepted: May 18, 2021 / Published: June 28, 2021

Введение

Одним из основных направлений государственной политики в области охраны труда, согласно «Стратегии Национальной безопасности Российской Федерации», утверждённой Указом Президента Российской Федерации № 683 от 31.12.2015 г. и Указом Президента Российской Федерации от 21 июля 2020 г. № 474, является обеспечение приоритета сохранения жизни и здоровья работников, в том числе – профилактика профессиональной заболеваемости, оздоровление и реабилитация работающих, имеющих контакт с вредными факторами и занятых на тяжёлых работах.

Управление рисками, создаваемыми загрязнением воздуха рабочей зоны кристаллическим диоксидом кремния (КДК) на предприятиях, связанных с его добычей и переработкой, относится к числу наиболее важных проблем медицины труда. Особую озабоченность вызывает цитотоксичность этого вида кремния. При ингаляции и отложении в глубоких дыхательных путях малорастворимых пылевых частиц альвеолярные макрофаги (АМ) являются основным эффектором фагоцитарного звена пульмонарного клиренса и одновременно главной клеткой-мишенью цитотоксического действия. Участие АМ в процессе самоочищения связано с тем, что эта клетка не способна к обратной миграции в лёгочный интерстиций. Тем самым акт фагоцитоза делает невозможной пенетрацию частицы, повышая вероятность её пассивного продвижения вместе с клеткой в зону действия мукоцилиарного транспорта. Разрушение же клетки, приводя к освобождению частицы, вновь способствует пенетрации её в интерстициальную ткань и лимфоток. Поэтому задача поиска средств, повышающих устойчивость организма к цитотоксическим эффектам, является актуальной.

Кацнельсоном Б.А. и другими исследователями были проведены исследования, которые показали эффективность различных биопрофилактических средств (включая глутамат натрия, йод, антиоксиданты) против вредных эффектов (фиброгенности и цитотоксичности) диоксида кремния [1–11].

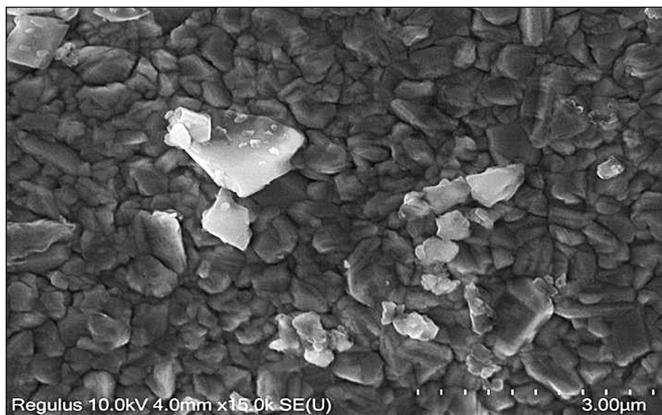


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия образца первоуральского кварцита (ув. ×15 000).

Fig. 1. Scanning electron microscopy of Pervouralsk quartzite (PQ) sample (×15,000).

Однако препараты гомотоксического ряда в этих экспериментах не испытывались. Одним из таких является официально зарегистрированный в государственном реестре лекарственных средств препарат «Лимфомиозот», содержащий в своём составе 17 компонентов: 12 растительного происхождения, 1 – животного, 3 минеральных и 1 гормональный компонент, обладающий противовоспалительным, противоотёчным, лимфодренажным, дезинтоксикационным действием. В современной литературе описаны примеры его применения при лечении хронической обструктивной болезни лёгких, дорсопатии поясничного отдела позвоночника, при воспалительных заболеваниях органов малого таза, желудочно-кишечного тракта, при острых респираторных вирусных инфекциях, при реабилитации после травм [12–23].

Примеров испытания препарата «Лимфомиозот» или хотя бы его теоретического обоснования в качестве цитопротектора информационный поиск не обнаружил.

Цель работы – оценить эффективность применения препарата «Лимфомиозот» как средства, повышающего клеточную резистентность к действию высокоцитотоксичной пыли кристаллического диоксида кремния.

Материалы и методы

В эксперименте использовали образец измельчённого в дробилке, а затем растёртого в агатовой ступке до респираторной фракции (до 3 мкм) первоуральского кварцита (ПК), содержащего 98% кристаллического диоксида кремния (рис. 1).

Для изучения сдвигов клеточного состава БАЛЖ указанный образец вводили в виде взвеси, содержащей 10 мг ПК в 1 мл дистиллированной воды, интратрахеально аутобредным половозрелым (3–4 мес) белым крысам-самкам (так как они являются более чувствительными к воздействию токсикантов) [24, 25] массой тела 150–220 г. Всего было 4 группы по 10 крыс в каждой: первой группе вводили только ПК, второй вводили ПК после месячного курса препарата «Лимфомиозот», третья группа получала только препарат «Лимфомиозот», и четвёртая была контрольной. Последним двум группам интратрахеально вводили 1 мл дистиллированной воды.

Дозировку препарата «Лимфомиозот» рассчитывали исходя из перерасчёта приводимой в справочной литературе энергетической потребности лабораторных крыс, она составляла 1 каплю на одно животное, которую добавляли крысам ежедневно в течение 1 мес в питьевую воду.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) брали спустя 24 ч после инстиляции. У крыс под гексеналовым наркозом в препарированную трахею вводили канюлю, соединённую со шприцом Люэра, содержащую 10 мл физиологического раствора. Жидкость поступала в лёгкие медленно под тяжестью поршня при вертикальном положении животного и шприца. Затем крысу и шприц поворачивали на 180°, и бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) перетекала обратно в шприц. Извлечённые промывные воды помещали в силиконовые охлаждённые пробирки.

Аликвотная проба промывной жидкости была набрана в меланжер для белых кровяных телец вместе с 3% уксусной кислотой и метиленовым синим. Подсчёт клеток проводили

Таблица 1 / Table 1

Основные цитологические характеристики БАЛЖ через 24 ч после интратрахеального введения крысам первоуральского кварцита и на фоне приёма препарата «Лимфомиозот» ($\bar{X} \pm S_x$)

The main cytological characteristics of bronchoalveolar lavage fluid 24 hours after intra-tracheal administration of pervouralsky quartzite to rats and against the background of introducing the drug «Lymphomyosot» ($\bar{X} \pm S_x$)

Группа крыс Groups of rats	Количество клеток $\times 10^6$ Cell number $\times 10^6$		
	общее total	нейтрофильные лейкоциты neutrophilic white blood cells	альвеолярные макрофаги alveolar macrophages
Первоуральский кварцит Pervouralsky quartzite	4.29 \pm 0.41*	1.88 \pm 0.27*	2.39 \pm 0.21
Первоуральский кварцит + «Лимфомиозот» Pervouralsky quartzite + Lymphomyosot	2.89 \pm 0.33**	0.66 \pm 0.13**	2.22 \pm 0.26
«Лимфомиозот» Lymphomyosot	2.42 \pm 0.19**	0.44 \pm 0.14**	1.99 \pm 0.17
Контроль Control	2.44 \pm 0.36	0.33 \pm 0.12	2.11 \pm 0.36

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – статистически значимое различие с контрольной группой; ** – с группой «Первоуральский кварцит» ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

Note. Here and in Table 2: the following points are marked: * – a statistically significant difference with the control group; ** – with the group "Pervouralsk quartzite" ($p < 0.05$ according to the Student's t -test).

с помощью камеры Горяева методом оптической микроскопии. Для цитологического исследования БАЛЖ центрифугировали в течение 4 мин при 1000 об., затем жидкость декантировали, а из осадка готовили мазки на два предметных стекла. После просушивания на воздухе мазки фиксировали метиловым спиртом и окрашивали азури-эозином. Мазки микроскопировали с иммерсией при увеличении $\times 1000$. Дифференциальный подсчёт для определения процента АМ, НЛ и прочих клеток доводили до общего числа подсчитанных клеток, равного 100. С учётом общего числа клеток в БАЛЖ эти проценты пересчитывали на абсолютное число АМ и НЛ [26].

Биохимические показатели супернатанта БАЛ (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), гаммаглутамилтранспептидаза (ГТП), амилаза, альбумин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) оценивали на биохимическом анализаторе «Кобас Интегра» с использованием соответствующих диагностических наборов.

Животных содержали в условиях специально организованного отделения вариярия, соответствующего СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», «International guiding principles for biomedical research involving animals» (the Council for International Organizations of Medical Sciences, the International Council For Laboratory Animal Science, 2012) [27] и с одобрением локальной комиссии по биоэтике ФБУН ЕМНЦ ПОЗРПП Роспотребнадзора.

Крысы принимали полнорационный комбикорм, сбалансированный по аминокислотному составу, минеральным веществам и витаминам, и воду питьевую, доочищенную до первой категории качества (ТУ 11.07.11-006-06786053-2019). В качестве подстилочного материала использовали гранулы кукурузных початков. Средняя температура за день в помещении не выходила за пределы нормы (16–22 °С и относительной влажности воздуха 30–70%).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью программы MS Excel; достоверность различий между группами определяли с помощью t -критерия Стьюдента. Различие между средними величинами считалось статистически значимым, если вероятность его случайного происхождения не превышала 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты

Как видно из цитологической характеристики жидкости БАЛ, у крыс (табл. 1) при введении образца ПК общая клеточность была увеличена в основном за счёт почти 6-кратного усиления притока нейтрофильных лейкоцитов при только небольшом (и статистически незначимом) увеличении числа альвеолярных макрофагов в сравнении с контрольной группой, которые не только мобилизуются на свободную поверхность дыхательных путей, но и разрушаются под действием пылевых частиц. Такой характер реакции альвеолярного фагоцитоза интегрально оценивали почти 4-кратным и статистически высокозначимым увеличением отношения НЛ/АМ (рис. 2).

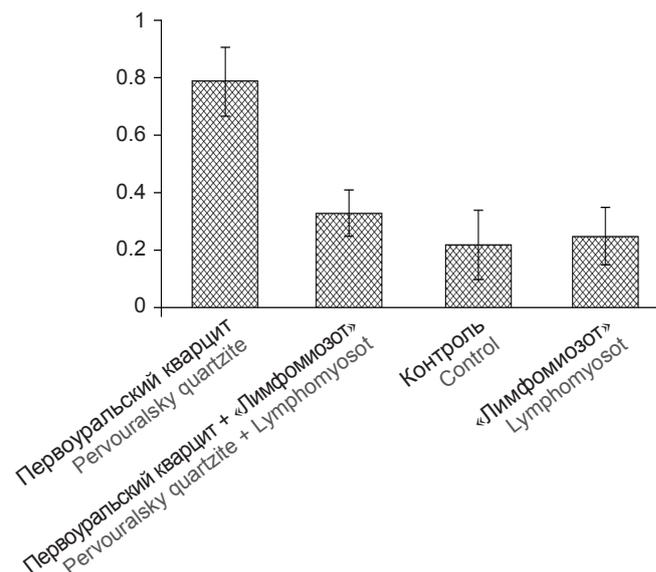


Рис. 2. Отношение нейтрофильных лейкоцитов к альвеолярным макрофагам в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у крыс через 24 ч после интратрахеального введения первоуральского кварцита.

Fig. 2. The ratio of neutrophilic leukocytes to alveolar macrophages in the bronchoalveolar lavage fluid in rats 24 h after intratracheal instillation of Pervouralsky quartzite.

Таблица 2 / Table 2

Некоторые показатели биохимического состава супернатанта бронхоальвеолярного лаваж через 24 ч после интратрахеального введения крысам первоуральского кварцита и на фоне приёма препарата «Лимфомиозот» ($\bar{X} \pm S_x$)

Some indices of the biochemical composition of the bronchoalveolar lavage supernatant in 24 hours after intratracheal Pervouralsky quartzite administration and in association with «Lymphomyosot» in rats ($\bar{X} \pm S_x$)

Показатель Index	Первоуральский кварцит Pervouralsky quartzite	Первоуральский кварцит + «Лимфомиозот» Pervouralsky quartzite+ Lymphomyosot	«Лимфомиозот» Lymphomyosot	Контроль Control
Аспаратаминотрансфераза, Е/л Aspartate aminotransferase, E/L	10.8 ± 1.05*	8.19 ± 0.39* **	5.44 ± 0.61*	1.74 ± 0.47
Аланинаминотрансфераза, Е/л Alanine aminotransferase, E/L	2.23 ± 0.57	2.05 ± 0.66	1.85 ± 0.36	1.74 ± 0.47
Гаммаглутамилтранспептидаза, Е/л Gammaglutamyltranspeptidase, E/L	3.94 ± 0.59*	2.21 ± 0.57*	0.48 ± 0.25	0.79 ± 0.22
Амилаза, Е/л Amylase, E/L	4.45 ± 0.77	3.25 ± 0.26	2.32 ± 0.30	2.74 ± 0.42
Лактатдегидрогеназа, Е/л Lactate dehydrogenase, E/L	50.78 ± 5.1*	35.88 ± 4.49* **	18.22 ± 5.29	23.5 ± 2.67
Альбумин, г/л Albumin, E/L	25.10 ± 2.60	19.36 ± 0.91	16.26 ± 1.73	20.73 ± 3.04

При введении ПК после месячного приёма препарата «Лимфомиозот» показатель НЛ/АМ значимо был снижен практически до контрольного уровня за счёт существенного ограничения мобилизации нейтрофилов (см. рис. 2).

Все оценённые нами биохимические характеристики в надосадочной жидкости бронхоальвеолярного лаваж (табл. 2) в группе ПК были повышены в сравнении с контрольной группой, причём активность АСТ, ГГТП и ЛДГ – статистически значимо. На фоне предварительного приёма препарата «Лимфомиозот» эти показатели были снижены в сравнении с группой ПК, а АЛТ и ЛДГ – статистически значимо.

Все цитологические показатели у крыс группы, которая принимала только препарат «Лимфомиозот», не отличались от контрольных значений, что свидетельствует о безвредности самого препарата.

Обсуждение

Мобилизация фагоцитоспособных клеток в глубокие дыхательные пути, проявляющаяся увеличением числа клеток в жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛЖ), является типичной реакцией на отложение в них любых частиц, причём как общая клеточность, так и её сдвиг в сторону полиморфоядерных, главным образом нейтрофильных лейкоцитов (НЛ) тем более выражены, чем выше для альвеолярного макрофага (АМ) цитотоксичность этих частиц [1, 4, 7].

Поэтому отношение НЛ/АМ является хоть и косвенным, но высокоинформативным критерием сравнительной цитотоксичности пылевых частиц. Снижение этого показателя на

фоне приёма препарата «Лимфомиозот» может объясняться тем, что компоненты, входящие в его состав, повышают резистентность макрофага к цитотоксическому влиянию пылевых частиц и, следовательно, обеспечивают более эффективный альвеолярный клиренс этих частиц и более или менее полно блокируют патогенетические механизмы, инициируемые повреждением макрофагов.

Таким образом, испытанный нами препарат «Лимфомиозот» приводит к таким сдвигам реакции альвеолярного фагоцитоза в ответ на интратрахеальное введение частиц ПК, которые свидетельствуют о существенном повышении устойчивости лёгочных макрофагов к цитотоксическому действию этих частиц.

Заключение

В целом анализ полученных экспериментальных данных свидетельствует о том, что под влиянием препарата «Лимфомиозот» достоверно ($p < 0,05$) изменяются количественные показатели клеточного состава и некоторых биохимических показателей цитолиза в БАЛЖ. В частности, снижается на 41,7% отношение числа нейтрофильных лейкоцитов к числу альвеолярных макрофагов, что свидетельствует о существенном ослаблении цитотоксического действия пыли первоуральского кварцита, содержащего 98% свободного диоксида кремния и выраженном цитопротекторном действии используемого препарата. Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности применения препарата «Лимфомиозот» для профилактики цитотоксического действия пыли кристаллического диоксида кремния.

Литература

(п.п. 3, 4, 7–11 см. References)

- Кацнельсон Б.А., Алексеева О.Г., Привалова Л.И., Ползик Е.В. *Пневмокониозы: патогенез и биологическая профилактика*. Екатеринбург; 1995.
- Кацнельсон Б.А., Дегтярева Т.Д., Привалова Л.И. *Принципы биологической профилактики профессиональной и экологически обусловленной патологии от воздействия неорганических веществ*. Екатеринбург; 1999.
- Аронова Г.В., Кацнельсон Б.А. Йодистый калий как противосиликотическое средство (экспериментальные данные). *Гигиена труда*. 1982; (11): 47–8.
- Пластинина Ю.В., Привалова Л.И., Терешин Ю.С., Кацнельсон Б.А., Кислицина Н.С. Тормозящее действие йода на развитие экспериментального силикоза при перкутанном воздействии. *Медицина труда и промышленная экология*. 1996; (7): 16–20.
- СП 2.2.1.3218-14. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев). М.; 2014.
- Попович С.В. Лимфомиозот – биорегуляционный подход в терапии детских заболеваний. *Здоровье ребенка*. 2015; (7): 64–8.
- Бедарева Т.П. Антигомотоксическая терапия как необходимый этап реабилитации детей с заболеваниями органов пищеварения. *Биологическая медицина*. 2000; (2): 48–9.
- Клименко В.Г. Основные положения патогенетического биорегуляционного подхода в общей терапевтической практике. *Биологическая терапия*. 2013; (1): 8–11.
- Бережной В.В., Орлюк И.Б., Мордовец Е.М., Тихоненко Н.А., Виноградова Т.Н., Кравченко Н.А. и соавт. Клиническая эффек-

Original article

- тивность препаратов фирмы «HEEL» в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. *Современная педиатрия*. 2009; (3): 99–102.
17. Ильницкий Р.И., Добрянский Д.В. Коррекция иммунологических нарушений биологическими препаратами у больных с обострением хронического obstructивного заболевания легких. *Научный взгляд в будущее*. 2016; 7(1): 13–9.
 18. Линева О.И. Возможности биорегуляционной терапии в гинекологической практике (обзор литературы). *Гинекология*. 2016; 18(6): 36–42.
 19. Мошнич А.П., Мошнич О.А. Лимфомнозот – биорегуляционный подход при различных заболеваниях в практике семейного врача. *Новости медицины и фармации*. 2015; (8): 16–7.
 20. Чемикосова Т.С., Кабинова М.Ф., Голубь А.А., Усманова И.Н. Комплексная терапия кератозов слизистой оболочки рта с детоксикацией и дренажом и ее влияние на качество жизни. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2014; (3): 5.
 21. Агасаров А., Марьяновский А., Калуга А. Комплексное рефлекторно-медикаментозное воздействие при дорсопатии поясничного отдела позвоночника. *Врач*. 2016; (4): 55–8.
 22. Владимиров Т.Ю., Кочеткова А.П., Мосихин С.Б., Овчинникова А.Ю., Сафина А.И., Свистушкин В.М. Резолюция совета экспертов «Биорегуляционные препараты в комплексной терапии распространенных ЛОР-заболеваний». *Вестник оториноларингологии*. 2020; (4): 89–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189>
 23. Долинникова Л. Влияние биорегуляционных препаратов на маркеры воспаления и качество жизни больных с сочетанием хронической obstructивной болезни легких и ишемической болезни сердца. *Врач*. 2018; 29(2): 33–4. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-08>
 24. Полумея Н.Ю. *Психофармакологическая активность настоев и экстрактов незабудки полевой*. На правах рукописи: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Томск; 2012.
 25. МР № 01-19/24-17. Методические рекомендации по использованию клеточных систем «in vitro» и «in vivo» для ускорения гигиенической регламентации малорастворимых промышленных аэрозолей. Екатеринбург; 1995.
 26. ГОСТ 32296-2013. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Основные требования к проведению испытаний по оценке острой токсичности при внутрижелудочном поступлении методом фиксированной дозы. М.; 2014.
 27. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности. М.; 2015.

References

1. Katsnel'son B.A., Alekseeva O.G., Privalova L.I., Polzik E.V. *Pneumocoinosis: Pathogenesis and Biological Prevention [Pnevmonioz: patogenez i biologicheskaya profilaktika]*. Ekaterinburg; 1995. (in Russian)
2. Katsnel'son B.A., Degtyareva T.D., Privalova L.I. *Principles of Biological Prevention of Occupational and Environmentally caused Pathology from the Influence of Inorganic Substances [Printsipy biologicheskoy profilaktiki professional'noy i ekologicheskoy obuslovlennoy patologii ot vozdeystviya neorganicheskikh veshchestv]*. Ekaterinburg; 1999. (in Russian)
3. Katsnel'son B.A., Privalova L.I., Kislitsina N.S., Podgaiko G.A. Correlation between cytotoxicity and fibrogenicity of silicosis-inducing dusts. *La Medicina del lavoro [Occupational Medicine]*. 1984; 6: 450–462.
4. Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Yelnichnykh L.N. Some peculiarities of the pulmonary phagocytotic response, dust kinetics, and silicosis development during long term exposure of rats to high quartz levels. *British Journal of Industrial Medicine*. 1987; 4: 228–235.
5. Aronova G.V., Katsnel'son B.A. Potassium iodide as an anti-silicotic agent (experimental data). *Gigiyena truda*. 1982; (11): 47–8. (in Russian)
6. Plastinina Yu.V., Privalova L.I., Tereshin Yu.S., Katsnel'son B.A., Kislitsina N.S. Inhibitory effect of iodine on the development of experimental silicosis under percutaneous exposure. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 1996; (7): 16–20. (in Russian)
7. Privalova L.I., Katsnel'son B.A., Osipenko A.B., Yushkov B.G., Babushkina L.I. Response of a phagocyte cell system to products of macrophage breakdown as a probable mechanism of alveolar phagocytosis adaptation to deposition of particles of different cytotoxicity. *Environ. Health Perspect*. 1980; 35: 205–18. <https://doi.org/10.1289/ehp.8035205>
8. Katsnel'son B.A., Morosova K.I., Velichkovski B.T., Aronova G.V., Genkin A.M. Anti-silicotic Wirkung von Glutamat. *Arbeitsmed Sozialmed Praventivmed*. 1984; 19(7): 153–6. (in German)
9. Morosova K.I., Katsnel'son B.A., Rotenberg Yu.S., et al. A further experimental study of the antisilicotic effect of glutamate. *Br. J. Ind. Med*. 1984; 41(4): 518–25. <https://doi.org/10.1136/oem.41.4.518>
10. Katsnel'son B.A., Polzik E.V., Privalova L.I. Some aspects of the problem of individual predisposition to silicosis. *Environ. Health Perspect*. 1986; 68: 175–85. <https://doi.org/10.1289/ehp.8668175>
11. Katsnel'son B.A., Polzik E.V., Morosova K.I., Privalova L.I., Kochneva M.Yu., Kislitsina N.S., et al. Trends and perspectives of the biological prophylaxis of silicosis. *Environ. Health Perspect*. 1989; 82: 311–21. <https://doi.org/10.1289/ehp.82-1568111>
12. SP 2.2.1.3218-14. Sanitary and epidemiological requirements for the device, equipment and maintenance of experimental biological clinics (vivariums). Moscow; 2014. (in Russian)
13. Popovich S.V. Lymphomyosot is a biological regulative approach to the therapy of infantile diseases. *Zdorov'e rebenka*. 2015; (7): 64–8. (in Russian)
14. Bedareva T.P. Antihomotoxic therapy as a necessary stage of rehabilitation of children with diseases of the digestive system. *Biologicheskaya meditsina*. 2000; (2): 48–9. (in Russian)
15. Klimenko V.G. Main provisions of pathogenetic Bioregulation approach in General therapeutic practice. *Biologicheskaya terapiya*. 2013; (1): 8–11. (in Russian)
16. Bereznoy V.V., Orlyuk I.B., Mordovets E.M., Tikhonenko N.A., Vinogradova T.N., Kravchenko N.A., et al. Clinical efficiency of preparations of «Heel» firm in complex therapy of the chronic pyelonephritis at children. *Sovremennaya pediatriya*. 2009; (3): 99–102. (in Russian)
17. Il'nikskiy R.I., Dobryanskiy D.V. Correction of immunological disorders with biological drugs in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Nauchnyy vzglyad v budushchee*. 2016; 7(1): 13–9. (in Russian)
18. Lineva O.I. Features of bioregulatory therapy in gynecological practice (review). *Ginekologiya*. 2016; 18(6): 36–42. (in Russian)
19. Moshchich A.P., Moshchich O.A. Lymphomyosot-bioregulatory approach for various diseases in the practice of a family doctor. *Novosti meditsiny i farmatsii*. 2015; (8): 16–7. (in Russian)
20. Chemikosova T.S., Kabirova M.F., Golub' A.A., Usmanova I.N. Complex therapy of keratosis of the oral mucosa with detoxification and drainage and its effect on the quality of life. *Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdorovookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2014; (3): 5. (in Russian)
21. Agasarov A., Mar'yanovskiy A., Kaluga A. Complex reflex and drug exposure for lumbar dorsopathy. *Vrach*. 2016; (4): 55–8. (in Russian)
22. Vladimirova T.Yu., Kochetkova A.P., Mosikhin S.B., Ovchinnikova A.Yu., Safina A.I., Svistushkin V.M. Resolution of the council of experts «bioregulatory drugs in the complex treatment of common ENT diseases». *Vestnik otorinolaringologii*. 2020; (4): 89–92. <https://doi.org/10.17116/otorino20208504189> (in Russian)
23. Dolinina L. The effects of bioregulatory drugs on inflammation markers and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with coronary heart disease. *Vrach*. 2018; 29(2): 33–4. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-02-08> (in Russian)
24. Polomeeva N.Yu. *Psychopharmacological activity of infusion and extracts of forget-me-not field*: Diss. Tomsk; 2012. (in Russian)
25. МР № 01-19/24-17. Methodological recommendations on the use of cell systems «in vitro» and «in vivo» to accelerate the hygienic regulation of low-soluble industrial aerosols. Ekaterinburg; 1995. (in Russian)
26. ГОСТ 32296-2013. Methods of testing the chemicals of human hazard. Main requirements to acute oral Toxicity tests by fixed dose procedure. Moscow; 2014. (in Russian)
27. ГОСТ 32644-2014. State Standard 32644-2014. OECD guidelines for the testing of chemicals. Acute oral toxicity – acute toxic class method. Moscow; 2015. (in Russian)