

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Горохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.^{1,2}, Уланова Е.В.¹, Ядыкина Т.К.¹

Оценка токсичности производных бензойной кислоты при внутрижелудочном поступлении в организм

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

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

Введение. Бензойная кислота и её многочисленные производные широко используются во всех сферах химического производства. Вместе с тем сведения о токсических свойствах большого количества производных бензойных кислот отсутствуют.

Цель исследования – изучить токсические свойства ряда бензойных кислот при внутрижелудочном поступлении в эксперименте.

Материал и методы. Были изучены следующие производные бензойной кислоты: 4-хлорбензойная, 4-метоксибензойная, *p*-ацетоксибензойная и 2-метокси-5-сульфамойлбензойная кислоты. Исследования выполнены на белых лабораторных крысах, изучение токсичности проведено в повторных экспериментах при пероральном введении веществ. Состояние животных оценивали по интегральным параметрам, показателям биохимических анализов сыворотки крови, морфологическим данным исследования печени, почек, сердца, желудка, поджелудочной и щитовидной желез.

Результаты. По токсикометрическим данным 4-хлорбензойная кислота относится к веществам умеренно опасным, III класса опасности, 4-метоксибензойная, *p*-ацетоксибензойная и 2-метокси-5-сульфамойлбензойная кислоты – к IV классу опасности (малоопасно). При субхроническом введении всех изученных соединений отмечено достоверное увеличение концентрации мочевины, активности аминотрансфераз, снижение активности каталазы, наиболее выраженное при отравлении 4-хлорбензойной и 4-метоксибензойной кислотами. Морфогистологические исследования подтвердили преимущественное воздействие производных бензойной кислоты на функционирование гепаторенальной системы у животных, подвергшихся отравлению. Микроскопически отмечена жировая дистрофия печени, имеет место диффузная пролиферация купферовых клеток. В почках клубочки увеличены в размерах, просвет капсулы Шумлянского–Боумена сужен в результате набухания капиллярного эндотелия.

Заключение. Субхроническое пероральное поступление 4-хлорбензойной, 4-метоксибензойной, *p*-ацетоксибензойной и 2-метокси-5-сульфамойлбензойной кислот приводит в организме к целому ряду нарушений, имеющих в основном общетоксический характер с преимущественным влиянием на состояние гепаторенальной системы. Наиболее выраженное органотоксическое действие проявляется у хлорсодержащего производного бензойной кислоты – 4-хлорбензойной кислоты. Вследствие малой токсичности бензойных кислот хронические отравления на производстве маловероятны, возможны только при нарушении технологических процессов.

Ключевые слова: 4-хлорбензойной кислоты; 4-метоксибензойная кислота; *p*-ацетоксибензойная кислота; 2-метокси-5-сульфамойлбензойная кислота; подострая интоксикация; биохимический профиль сыворотки крови.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Уланова Е.В., Ядыкина Т.К. Оценка токсичности производных бензойной кислоты при внутрижелудочном поступлении в организм. Гигиена и санитария. 2020; 99 (7): 755-760. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-755-760>

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: ronomarikova@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., Уланова Е.В.; статистическая обработка – Горохова Л.Г., Ядыкина Т.К.; написание текста – Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н.; редактирование – Михайлова Н.Н.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 19.03.2020

Принята к печати 19.06.2020

Опубликована 28.08.2020

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova^{1,2}, Evgeniya V. Ulanova¹, Tatyana K. Yadykina¹

Assessment of the toxicity of benzoic acid derivatives in the intragastric intake

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

²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. Benzoic acid and its numerous derivatives are widely used in all areas of chemical production. However, there is no information about the toxic properties of a large number of benzoic acid derivatives. The purpose of the study was to study the toxic properties of several derivatives of benzoic acids in intragastric intake in an experiment.

Material and methods. The following derivatives of benzoic acid were studied: 4-chlorobenzoic, 4-methoxybenzoic, *p*-acetoxybenzoic and 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acids. The studies were performed on white laboratory rats; toxicity was studied in repeated experiments with the oral administration of substances. The condition of the animals was assessed by integrated parameters, indices of biochemical analyzes of blood serum, morphological data from a study of the liver, kidneys, heart, stomach, pancreas and thyroid glands.

Results. According to toxicometric data, 4-chlorobenzoic acid is classified as moderately hazardous, hazard class III, 4-methoxybenzoic, p-acetoxybenzoic and 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acids belong to hazard class IV (low hazard). Under the subchronic administration of all the studied compounds, there was a significant increase in urea concentration, aminotransferase activity, and a decrease in catalase activity, most pronounced in poisoning with 4-chlorobenzoic and 4-methoxybenzoic acids. Morphohistological studies confirmed the predominant effect of benzoic acid derivatives on the functioning of the hepatorenal system in the animals exposed to poisoning. Microscopically fatty liver dystrophy was observed, there was a diffuse proliferation of Kupffer cells. In the kidneys, the glomeruli were enlarged in size; the lumen of the Shumlyansky-Bowman's capsule was narrowed as a result of swelling of the capillary endothelium.

Conclusion. Subchronic oral intake of 4-chlorobenzoic, 4-methoxybenzoic, p-acetoxybenzoic, and 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acids leads to many disorders in the body, which are mainly of a common toxic nature with a predominant effect on the state of the hepatorenal system. The most pronounced organotoxic effect is manifested in the chlorine-containing derivative of benzoic acid – 4-chlorobenzoic acid. Due to the low toxicity of benzoic acids, chronic poisoning in the workplace is unlikely; it is possible only if the technological processes are disrupted.

Key words: 4-chlorobenzoic acid; 4-methoxybenzoic acid; p-acetoxybenzoic acid; 2-methoxy-5-sulfamoylbenzoic acid; subacute intoxication; biochemical profile of blood serum.

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Ulanova E.V., Yadykina T.K. Assessment of the toxicity of benzoic acid derivatives in intragastric intake. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (7): 755-760. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-755-760> (In Russian)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, MD, Ph.D., leading researcher of the laboratory for 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 the authors:

Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>; Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Ulanova E.V., <http://orcid.org/0000-0003-2657-3862>; Yadykina T.K., <https://orcid.org/0000-0001-7008-1035>

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: Gorokhova L.G. – concept and design of the study, collection, and processing of the material, statistical processing, writing the text. Mikhailova N.N. – writing and editing the text. Ulanova E.V. – collection and processing of the material. Yadykina T.K. – statistical processing. All co-authors – approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript.

Received: March 19, 2020

Accepted: June 19, 2020

Published: August 28, 2020

Введение

Бензойная кислота и её многочисленные производные широко применяются во всех сферах химического производства. При заготовке и консервировании пищевых продуктов широко используют производные и соли бензойной кислоты (пищевые добавки E210, E211, E212, E213) [1, 2]. Многочисленные эфиры бензойной кислоты (от метилового до амилового), обладающие сильным ароматом, применяют в парфюмерной промышленности. На основе других производных бензойной кислоты, таких как, например, хлор- и нитробензойные кислоты, синтезируется широкий спектр красителей.

Наиболее широкое применение вещества ряда бензойных кислот нашли в фармацевтической отрасли. Ежегодно исследуется и вводится в производство большое количество новых соединений. Среди них выявлены вещества, обладающие высоким уровнем воздействия на органы и системы органов человека и обширным спектром фармакологического действия. В зависимости от особенностей химической структуры среди них найдены вещества, обладающие кардиотропным эффектом, противовоспалительной, бактерицидной, антиаритмической, рентгеноконтрастной и другой активностью [3, 4].

У производного аминокислоты бензойной кислоты выявлена способность «предотвращать образование внутрисердечных тромбов, аневризм, явления асинергии и акинезии миокарда» [5]. Многочисленные фармакологические исследования позволили установить, что соединения бензойных кислот, имеющие свободную карбоксильную группу, перспективны как потенциальные диуретики, а карбамидные производные – как анальгетики [6]. Вместе с тем сведения о токсических свойствах большого количества производных бензойных кислот отсутствуют. Существующие и постоянно возникающие новые химические угрозы здоровью населения при производстве и использовании новых химических соединений требуют получения информации о характере их биологического действия, допустимых параметрах и методах объективного контроля, что позволяет разработать соответ-

ствующие технологические решения в целях обеспечения безопасности работающих [7–9].

Цель исследования – изучить токсические свойства ряда бензойных кислот при внутрижелудочном поступлении в эксперименте.

Материал и методы

В качестве объектов исследования были изучены следующие производные бензойной кислоты, синтезированные на ОАО «Органика» (табл. 1).

Исследования выполнены на белых лабораторных крысах, все процедуры с животными проводились согласно требованиям приказа Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г., регламентирующего использование лабораторных животных для исследовательских работ.

Изучение токсичности проведено по методическим указаниям «МУ 2163-80» в повторных экспериментах при пероральном введении веществ. Предварительно были определены величины средней летальной дозы (DL_{50}) соединений при однократном пероральном введении веществ в виде взвеси на крахмальном геле.

Цель подострого эксперимента – выявить наиболее чувствительные к действию исследуемых веществ органы и системы, выявить показатели, пригодные для использования в качестве маркеров воздействия на организм.

Продолжительность введения вещества составляла 1 мес с перерывами на выходные дни. Количество животных, используемых в исследовании, в каждой группе было не менее 10, что является достаточным для получения статистически значимых результатов изучаемых параметров. Изучаемые вещества вводили внутрижелудочно металлическим зондом в дозе $0,1 DL_{50}$ в виде 20% взвеси на крахмальном геле 5 дней в неделю. Внешний осмотр каждого животного проводили в течение первого часа после введения препарата и каждые 10 дней. Животных еженедельно взвешивали. Ежедневно визуально отмечали отклонения в потреблении корма и воды в отдельных клетках. В ходе эксперимента кровь у крыс забирали каждые 10 дней методом надсечения хвостовой вены.

Таблица 1

Физико-химические свойства исследуемых производных бензойной кислоты

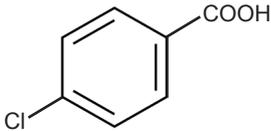
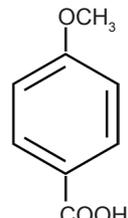
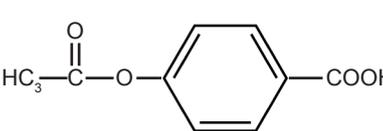
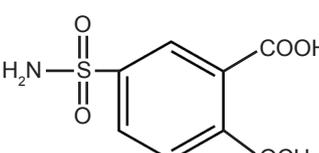
| Вещество | Структурная формула | Брутто-формула | Молекулярная масса | Агрегатное состояние |
|--|--|----------------|--------------------|---|
| 4-хлорбензойная кислота (ХБК), CAS Registry 74-11-3 |  | $C_7H_5ClO_2$ | 156,57 | Желтоватый мелкокристаллический порошок |
| 4-метоксибензойная кислота (анисовая кислота) (МБК), CAS Registry 100-09-4 |  | $C_8H_8O_3$ | 152,15 | Кристаллический порошок |
| п-ацетоксибензойная кислота (АОБК), CAS Registry 2345-34-8 |  | $C_9H_8O_4$ | 180,15 | Белый кристаллический порошок |
| 2-метокси-5-сульфамойлбензойная кислота (МСБК), CAS Registry 22117-85-7 |  | $C_8H_9NO_3S$ | 231,23 | Белый кристаллический порошок |

Таблица 2

Показатели токсикометрии производных бензойной кислоты

| Параметр токсикометрии | ХБК | МБК | АОБК | МСБК |
|--------------------------------------|-----|-----|------|------|
| Коэффициент половой чувствительности | 1,3 | 1,0 | 1,2 | — |
| Коэффициент видовых различий: | | | | |
| мужчины | 3,9 | | 2 | — |
| женщины | | 1,9 | | — |
| Коэффициент кумуляции | 4,7 | 3,3 | — | — |

Оценку состояния животных проводили по интегральным параметрам (прирост массы тела, двигательная активность животных и показатели электрокардиограммы), показателям биохимических анализов сыворотки крови, морфологическим данным исследования внутренних органов [10–13]. Анализировались следующие показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрация общего белка, мочевины, холестерина, глюкозы, которые определялись стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест». Активность катализаторов определяли методом Королюка М.А.

Морфологическим исследованиям подвергались следующие органы экспериментальных животных: сердце, печень, почки, желудок, поджелудочная железа, щитовидная железа. Выделенные органы взвешивали, при этом парные

органы взвешивали вместе. Кусочки органов фиксировали 12 % нейтральным формалином. После гистологической проводки на аппарате АГП-1 (Россия) образцы заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм на ротационном микротоме МЗП-01 (Россия). Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200», с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе «Bio Vision 4.0».

Полученные результаты обработаны с использованием программного комплекса Statistica 10.0 [14].

Результаты

В предварительном остром опыте были определены параметры DL_{50} у крыс. DL_{50} для крыс-самок для 4-хлорбензойной кислоты (ХБК) составила 4300 (3440 ÷ 5375) мг/кг, для 4-метоксибензойной кислоты (анисовой кислоты) (МБК) — 6620 (5285 ÷ 8291) мг/кг; п-ацетоксибензойная (АОБК) и 2-метокси-5-сульфамойлбензойная кислоты (МСБК) на крысах обоего пола показали значения DL_{50} более 10 000 мг/кг.

Анализ основных токсикометрических данных позволяет отнести ХБК к веществам умеренно опасным, III класса опасности, МБК, АОБК и МСБК — к IV классу опасности (малоопасно) (табл. 2) [15].

С целью изучения характера токсического действия веществ проведен подострый эксперимент (введение перорально 0,1 DL_{50} в течение 30 сут) [16, 17]. Установлено, что при субхроническом введении всех изученных соединений не отмечено изменений в приросте массы тела, двигательной активности животных и показателях электрокардиограммы.

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при подостром внутрижелудочном введении веществ, $M \pm m$

| Показатель | Группа животных | ХБК | МБК | АОБК | МСБК |
|--------------------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| Активность АсАТ, ммоль/(ч • л) | опыт | 1,15 ± 0,030* | 0,92 ± 0,59 | 1,33 ± 0,05** | 1,16 ± 0,08 |
| | контроль | 1,05 ± 0,025 | 0,86 ± 0,026 | 1,50 ± 0,02 | 1,10 ± 0,02 |
| Активность АлАТ, ммоль/(ч • л) | опыт | 0,68 ± 0,042* | 0,54 ± 0,049* | 0,64 ± 0,06 | 0,55 ± 0,04* |
| | контроль | 0,56 ± 0,037 | 0,42 ± 0,026 | 0,55 ± 0,042 | 0,46 ± 0,02 |
| Активность каталазы, % | опыт | 34,2 ± 3,28* | 36,2 ± 2,36* | 36,9 ± 2,60 | 32,0 ± 2,67 |
| | контроль | 43,9 ± 3,26 | 45,7 ± 2,8 | 33,7 ± 4,78 | 33,7 ± 2,67 |
| Белок, г/л | опыт | 85,4 ± 1,69 | 68,4 ± 1,16 | 82,9 ± 1,58 | 70,2 ± 2,03 |
| | контроль | 81,6 ± 3,39 | 75,8 ± 3,30 | 82,2 ± 0,77 | 67,4 ± 1,55 |
| Холестерин, ммоль/л | опыт | 1,99 ± 0,12 | 1,86 ± 0,14 | 1,41 ± 0,09 | — |
| | контроль | 1,98 ± 0,11 | 1,92 ± 0,12 | 1,14 ± 0,12 | — |
| Мочевина, ммоль/л | опыт | 7,39 ± 0,67 | 6,0 ± 0,23** | 7,1 ± 0,31* | 4,77 ± 0,36 |
| | контроль | 6,58 ± 0,64 | 4,7 ± 0,35 | 6,3 ± 0,32 | 4,5 ± 0,25 |
| Глюкоза, ммоль/л | опыт | | 6,4 ± 0,12 | 6,8 ± 0,16 | 6,2 ± 0,20 |
| | контроль | 6,6 ± 0,19 | 6,7 ± 0,10 | 6,4 ± 0,27 | — |

Примечание. * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$ – достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Направление изменения биохимических показателей крови было однотипным при введении всех веществ (табл. 3). Отмечено достоверное увеличение концентрации мочевины, выявлено увеличение активности аминотрансфераз, являющиеся биохимическим маркером наличия токсического поражения гепатоцитов [18–20]. Статистически значимым при интоксикации изучаемыми ксенобиотиками являлось снижение активности каталазы, наиболее выраженное при отравлении ХБК и МБК.

Микроскопически отмечена жировая дистрофия печени, умеренно выраженная у всех экспериментальных животных. Содержание гликогена в цитоплазме печёночных клеток уменьшено в сравнении с контролем. Имеет место диффузная пролиферация купферовых клеток как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма к поступлению токсикантов. В почках клубочки увеличены в размерах, просвет капсулы Шумлянско–Боумана сужен в результате набухания капиллярного эндотелия. Отмечено набухание эпителия канальцев почек и наличие в просвете канальцев рыхлых белковых масс. Строение остальных органов не отличается от контроля.

Обсуждение

Данные о токсическом действии 4-хлорбензойной, 4-метоксибензойной, п-ацетоксибензойной и 2-метокси-5-сульфоамилбензойной кислот в открытой печати отсутствуют, а между тем вещества этой группы широко используются как в химическом, так и в фармацевтическом производстве.

Несмотря на то что изученные ксенобиотики являются умеренно и малоопасными при внутрижелудочном остром введении, они могут оказывать токсическое действие на организм при подостром и хроническом воздействии даже в малых дозах, что необходимо учитывать в связи с риском развития хронических интоксикаций у работающих на химических производствах.

При отсутствии различий в концентрации белка в сыворотке от контрольных значений при затравке всеми веществами подострое отравление характеризовалось повышением в сыворотке крови уровня мочевины. Пониженное выведение мочевины с мочой при её нормальном поступлении в кровь может свидетельствовать об ослаблении выделительной функции почек, выраженной у всех исследуемых веществ, кроме МСБК.

Известно, что при интоксикации гепатотропными ксенобиотиками, независимо от этиопатогенетических аспектов и формы течения патологического процесса, происходит снижение активности ферментов антиоксидантной системы организма. Степень выраженности этих изменений находится в прямой зависимости от скорости прогрессирования патологического процесса [21, 22]. Снижение активности каталазы на 20% демонстрирует недостаточность ферментативного звена антиоксидантной защиты в условиях интоксикации ХБК и МБК.

Аминотрансферазы, являясь катализаторами реакции трансаминирования между монокарбоновыми аминокислотами и α -кетокислотами, принимают участие в синтезе и распаде собственных белков организма [23–25]. Так как в печени специфическая активность АлАТ почти в 10 раз выше, чем в скелетной мускулатуре и миокарде, повышение её активности в сыворотке в клинической практике обычно рассматривается как маркер поражения паренхимы печени. Известно, что повышение активности аминотрансфераз при интоксикации может служить маркером функциональной несостоятельности печени [26, 27], что и было выявлено при воздействии всех токсикантов.

Морфогистологические исследования ответной реакции на токсическое воздействие производных бензойной кислоты подтвердили преимущественное влияние на функционирование гепаторенальной системы у животных, подвергшихся отравлению.

Заключение

Субхроническое пероральное поступление 4-хлорбензойной, 4-метоксибензойной, п-ацетоксибензойной и 2-метокси-5-сульфамойлбензойной кислот приводит в организме к целому ряду нарушений, имеющих в основном общетоксический характер с преимущественным влиянием на состояние гепаторенальной системы.

Наиболее выраженное органотоксическое действие проявляется у хлорсодержащего производного бензой-

ной кислоты – ХБК. Проведённые исследования ХБК и МБК характеризуют их как вещества умеренно опасные, не проявляющие явных различий в видовой и половой чувствительности; АОБК и МСБК относятся к малоопасным. Подострое пероральное введение веществ в организм приводит к хронической интоксикации, проявляющейся в поражении гепаторенальной системы. Вследствие малой токсичности бензойных кислот хронические отравления на производстве маловероятны, возможны только при нарушении технологических процессов.

Литература

1. Анурова М.Н., Бахрушина Е.О., Демина Н.Б., Пантелеева Е.С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости. *Химико-фармацевтический журнал*. 2019; 53(6): 54–61.
2. Колосова Л.В., Гунар О.В. Эффективность антимикробных консервантов некоторых нестерильных лекарственных препаратов для приема внутрь. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015; 49(9): 47–50.
3. Абдухакимов Ж.Н.У., Ахатов Ж.Ж., Джурраев А.Д. Аминопроизводные бензойной кислоты в синтезе производных 1,2,3-триазолов. *Молодёжный научный форум: естественные и медицинские науки*. 2017; (10): 30–3.
4. Kumar A., Bansal D., Bajaj K., Sharma S., Srivastava V.K. Synthesis of some never derivatives of 2-amino benzoic acid as potent anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(23): 5281–91. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00529-7](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00529-7)
5. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Драчева А.В., Питухина Н.Н., Ивкина А.С., Бурякина А.В. и др. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Фармация*. 2016; 65(4): 49–52.
6. Украинец И.В., Петрушова Л.А., Дзюбенко С.П., Гриневич Л.А., Сим Г. Синтез и биологические свойства [(4-гидрокси-1-метил-2,2-диоксидо-1Н-2,1-бензотиазин-3-ил)карбонил]амино)бензойных кислот и их производных. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017; 51(7): 30–3.
7. Рембовский В.Р., Могилёнок Л.А. Классификация состояния здоровья работающих при воздействии химического фактора. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (11): 25–31.
8. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701–7. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707>
9. Онщенко Г.Г., Николаева Н.И., Хамидулина Х.Х., Филин А.С., Королёв А.А., Никитенко Е.И. Проблемы и перспективы подготовки специалистов по профилактической токсикологии. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(8): 799–803. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-799-803>
10. 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.
11. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52.
12. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике. Монография*. М.–Ярославль: Фотолэйф; 2018.
13. Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Патоморфологические аспекты хронического отравления флуоксетином. *Вестник судебной медицины*. 2013; 2(3): 35–8.
14. Орлов А.И. Статистические модели в медицине. *Научный журнал КубГАУ*. 2016; 124(10): 1–30.
15. Авдеева О.И., Макаренко И.Е., Макарова М.Н., Шекунова Е.В., Кашкин В.А., Макаров В.Г. Гармонизация исследований по проведению острой токсичности в соответствии с российскими и зарубежными требованиями. *Международный вестник ветеринарии*. 2015; (1): 103–9.
16. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 5–23.
17. 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.
18. 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: Примула; 2011: 24–7.
19. 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.
20. 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): 158–70.
21. Акбарходжаева Х.Н., Алимходжаева Н.Т., Ташходжаева А.А. Изменение интенсивности перекисного окисления липидов и активности ферментов антиокислительной системы (СОД, каталазы) у экспериментальных крыс при интоксикации ксенобiotиками. *Молодой учёный*. 2016; (10): 389–92.
22. Соловьева А.Г., Перетягин С.П. Влияние субхронического воздействия ингаляций оксида азота на метаболические процессы в крови экспериментальных животных. *Биомедицинская химия*. 2016; 62(2): 212–4.
23. Баканов М.И. Биохимия печени: физиология и патология. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2010; 2(2): 12–9.
24. Рослей И.М., Водолажская М.Г. Сравнительные подходы в оценке состояния человека и животных: способ выявления общего адаптивного механизма. *Вестник ветеринарии*. 2008; (2): 38–52.
25. Медетханов Ф.А., Галимзянов И.Г., Никитина Е.А. Изучение гепатотоксических свойств нормотрофина на модели острого токсического гепатита у крыс. *Adv Agr Biol. Sci*. 2016; 2(5): 5–12.
26. Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Гильманов А.Ж., Салыхова Р.М., Валева О.А. Лабораторные маркеры ранних метаболических нарушений у работников крупного химического комплекса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(9): 129–31.
27. Горохова Л.Г. Токсико-гигиеническая характеристика соединений бензофуранового ряда с оценкой риска для здоровья работающих. *Медицина в Кузбассе*. 2019; 18(2): 58–69.

References

1. Anurova M.N., Bakhrušina E.O., Demina N.B., Panteleeva E.S. Modern preservatives of microbiological stability (a review). *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2019; 53(6): 54–61. (in Russian)
2. Kolosova L.V., Gunar O.V. Efficacies of antimicrobial conservants of various nonsterile medicines for oral use. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2015; 49(9): 47–50. (in Russian)
3. Abdukhakimov Zh.N.U., Akhatov Zh.Zh., Dzhurraev A.D. Amino derivatives of benzoic acid in the synthesis of derivatives of 1,2,3-triazoles. *Molodzhnyy nauchnyy forum: estestvennye i meditsinskie nauki*. 2017; (10): 30–3. (in Russian)
4. Kumar A., Bansal D., Bajaj K., Sharma S., Srivastava V.K. Synthesis of some never derivatives of 2-amino benzoic acid as potent anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(23): 5281–91. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00529-7](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00529-7)
5. Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Dracheva A.V., Pitukhina N.N., Ivkina A.S., Buryakina A.V., et al. Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure. *Farmatsiya*. 2016; 65(4): 49–52. (in Russian)
6. Ukrainets I.V., Petrushova L.A., Dzyubenko S.P., Grinevich L.A., Sim G. Synthesis and Biological Properties of [(4-Hydroxy-1-Methyl-2,2-Dioxido-1H-2,1-Benzothiazin-3-YL)Carbonyl]Amino)Benzoic Acids and Their Derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*. 2017; 51(7): 30–3. (in Russian)
7. Rembovskiy 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)
8. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya*. 2016;

- 95(8): 701–7. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707> (in Russian)
9. Onishchenko G.G., Nikolaeva N.I., Khamidulina Kh.Kh., Filin A.S., Korolev A.A., Nikitenko E.I. Problems and prospects of training specialists in preventive toxicology. *Gigiya i sanitariya*. 2019; 98(8): 799–803. DOI: <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-799-803> (in Russian)
 10. 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)
 11. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. (in Russian)
 12. 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': Fotolayf; 2018. (in Russian)
 13. Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Bugaeva M.S. Pathological aspects of chronic poisoning with fluoxetine. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2013; 2(3): 35–8. (in Russian)
 14. Orlov A.I. Statistical models in medicine. *Nauchnyy zhurnal KubGAU*. 2016; 124(10): 1–30. (in Russian)
 15. Avdeeva O.I., Makarenko I.E., Makarova M.N., Shekunova E.V., Kashkin V.A., Makarov V.G. Harmonization studies of the acute toxicity in accordance with Russian and international requirements. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2015; (1): 103–9. (in Russian)
 16. Karkishchenko N.N. Classic and alternative models in drug toxicology. *Biomeditsina*. 2006; (4): 1–23. (in Russian)
 17. Biryukova 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)
 18. 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-Practical Conference with International Participation «Hygiene, Healthcare Organization and Occupational Pathology» and the Seminar «Actual Issues of Modern Occupational Pathology» [Sovremennye problemy meditsiny truda, gigieny i ekologii cheloveka: Materialy XLVI nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem «Gigiya, organizatsiya zdravookhraneniya i profpatologiya» i seminara «Aktual'nye voprosy sovremennoy profpatologii»]*. Kemerovo: Primula; 2011: 24–7. (in Russian)
 19. Voloshchuk O.N., Kopyl'chuk 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)
 20. Galatenko A.G. Simulation of toxic liver damage in small laboratory animals. *Sovremennye aspekty sanatorno-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoy pomoshchi detskomu i vzrosloму naseleniyu*. 2017; (1): 158–70. (in Russian)
 21. Akbarkhodzhaeva Kh.N., Alimkhodzhaeva N.T., Tashkhodzhaeva A.A. Changes in the intensity of lipid peroxidation and the activity of antioxidant enzymes (SOD, catalase) in experimental rats with xenobiotic intoxication. *Molodoy uchenyy*. 2016; (10): 389–92. (in Russian)
 22. Solov'eva A.G., Peretyagin S.P. The effect of subchronic inhalations of nitric oxide on metabolic processes in blood of experimental animals. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(2): 212–4. (in Russian)
 23. Bakanov M.I. Liver. Biochemistry: physiology and pathology. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. 2010; 2(2): 12–9. (in Russian)
 24. Roslyy I.M., Vodolazhskaya M.G. Comparative approaches in assessing the state of humans and animals: a way to identify a common adaptive mechanism. *Vestnik veterinarii*. 2008; 2(45): 38–52. (in Russian)
 25. Medetkhanov F.A., Galimzyanov I.G., Nikitina E.A. Study of hepatoprotective properties of normotrophin in a model of acute toxic hepatitis in rats. *Adv Agr Biol Sci*. 2016; 2(5): 5–12. (in Russian)
 26. Badamshina G.G., Timasheva G.V., Bakirov A.B., Gil'manov A.Zh., Salyakhova R.M., Valeeva O.V. Laboratory markers of early metabolic violations at workers of a large chemical complex. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(9): 129–30. (in Russian)
 27. Gorokhova L.G. Toxic and hygienic characteristics of the compounds of the benzofuran series with the risk assessment for workers' health. *Meditsina v Kuzbasse*. 2019; 18(2): 58–69. (in Russian)