

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-187-190>

УДК 615.9

© Коллектив авторов, 2021

Горохова Л.Г.^{1,2}, Кизиченко Н.В.¹, Уланова Е.В.¹, Корсакова Т.Г.¹**К вопросу о токсическом воздействии сульфат м-броманилина на систему крови**¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», ул. Кутузова, 23, Новокузнецк, Россия, 654041;²Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», ул. Циолковского, 23, Новокузнецк, Россия, 654041

Введение. Доклиническое изучение влияния химических интоксикаций на состояние системы крови особенно актуально для профилактики и лечения работников производства бромароматических соединений с политропным токсическим действием, к которым относится сульфат м-броманилин, в случае возможного контакта на этапах его синтеза.

Цель исследования — изучить в эксперименте токсическое действие сульфат м-броманилина на состояние системы крови.

Материалы и методы. Сульфат м-броманилин является полупродуктом синтеза лекарственного препарата трамадола. Токсическое действие сульфат м-броманилина изучали в опытах на крысах с воспроизведением однократного ингаляционного и подострого внутрижелудочного режимов и способов воздействия. Воздействию вещества на состояние животных давали оценку по результатам исследований периферической крови: количеству эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, анализу лейкоцитарной формулы, показателям биохимических анализов сыворотки крови, морфологическим данным исследования печени, почек, сердца, желудка, поджелудочной и щитовидной желез и интегральным параметрам.

Результаты. Результаты обследования животных, подвергшихся острой ингаляционной интоксикации и подострому внутрижелудочному воздействию, показали однотипный характер изменений в периферической крови и в биохимическом профиле животных опытной группы.

Поступление сульфат м-броманилина привело к снижению количества эритроцитов и гемоглобина на фоне усиленного ретикулоцитоза, лейкоцитоза. Количество эозинофилов в крови животных, подвергшихся отравлению, уменьшилось почти в полтора раза. Обнаружено нарушение баланса содержания фракций гемоглобина со снижением оксигемоглобина, метгемоглобин значительно повышен и в крови обнаружен сульфогемоглобин при отсутствии его у животных контрольной группы.

Биохимический профиль животных выявил повышенную активность каталазы крови на фоне её снижения в эритроцитах. В сыворотке крови крыс, затравленных сульфат м-броманилином, повышена концентрация билирубина и отмечено повышение активности аспаратаминотрансферазы при сохранении неизменной активности аланинаминотрансферазы.

Воздействие сульфат м-броманилина на морфологическом уровне выявило сосудистые нарушения во всех внутренних органах, а также умеренно выраженную жировую дистрофию печени и почек. Селезенка гиперплазирована, в красной пульпе внутри- и внеклеточно отмечено наличие большого количества бурого железосодержащего пигмента.

Заключение. Разные способы поступления сульфат м-броманилина в условиях острого ингаляционного и подострого внутрижелудочного экспериментов приводят к целому ряду нарушений, в основном гемотоксического характера, с преимущественным влиянием на состояние всей системы крови. Важным элементом профилактики интоксикации может стать правильный отбор лиц, поступающих на контактную с токсикантами работу. Лица с манифестирующим или латентным дефицитом железа, различными вариантами геморрагического синдрома, выраженными формами вегетативной дисфункции представляют собой группу риска для здоровья при возможных контактах с сульфат м-броманилином.

Этика. Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с требованиями руководства Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№ 708-н от 23.08.2010 г.) и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986).

Ключевые слова: сульфат м-броманилин; подострая интоксикация; ингаляционное воздействие; гемотоксичность

Для цитирования: Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Уланова Е.В., Корсакова Т.Г. К вопросу о токсическом воздействии сульфат м-броманилина на систему крови. *Мед. труда и пром. экол.* 2021; 61(3): 187–190. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-187-190>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», канд. биол. наук. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 23.12.2020 / **Дата принятия к печати:** 25.03.2021 / **Дата публикации:** 22.04.2021

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Natalya V. Kizichenko¹, Evgeniya V. Ulanova¹, Tatyana G. Korsakova¹**On the question of the toxic effects of sulfate m-bromoaniline on the blood system**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, 23, Kutuzova Str., Novokuznetsk, Russia, 654041;²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, 23, Tsiolkovskogo Str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Introduction. The preclinical study of the effect of chemical intoxication on the blood system's states is especially relevant for preventing and treating workers producing bromo-aromatic compounds with polytropic toxic effects m-bromoaniline sulfate, in case of possible contact at the stages of its synthesis.

The aim of the study to research in an experiment the toxic effect of m-bromoaniline sulfate on the state of the blood system.

Materials and methods. Sulfate m-bromoaniline is an intermediate of the synthesis of the drug tramadol. Scientists study the toxic effect of sulfate m-bromoaniline in experiments on rats. We reproduce single inhalation and subacute intragastric modes and methods of exposure. The researchers evaluated the impact of the substance on animals based on the results of peripheral blood tests. Namely: by the number of red blood cells, hemoglobin, white blood cells, analysis of the white blood cell formula. According to the indicators of biochemical tests of blood serum, morphological data of the study of the liver, kidneys, heart, stomach. We took into account the readings of the critical parameters of the pancreas and thyroid glands.

Results. The results of examining animals subjected to acute inhalation intoxication and sub-acute intragastric exposure showed the same type of changes in the peripheral blood and experimental group's biochemical profile.

The intake of m-bromoaniline sulfate leads to a decrease in the number of red blood cells and hemoglobin against the background of increased reticulocytosis, leukocytosis. The number of eosinophils in the blood of animals exposed to poisoning decreased by almost one and a half times. We found a violation of the balance of hemoglobin fraction's content. Also reduced oxyhemoglobin, an increase in methemoglobin. Researchers discovered in the blood sulfohemoglobin in the absence of it in the control group's animals.

The animals' biochemical profile revealed increased blood catalase activity against the background of its decrease in red blood cells.

In the blood serum of rats primed with sulfate m-bromoaniline we found an increase in bilirubin concentration. We noted an increase in the activity of aspartate aminotransferase while maintaining the same action of alanine aminotransferase.

The effect of sulfate m-bromoaniline at the morphological level revealed vascular disorders in all internal organs and moderately pronounced

fatty degeneration of the liver and kidneys. The spleen was hyperplastic; a large amount of brown iron-containing pigment was noted intra- and extracellularly in the red pulp.

Conclusions. Different receipt methods of sulfate m-bromaniline in the conditions of acute inhalation sub-acute intragastric experiments lead to some disorders. Violations have a hemotoxic character with a predominant effect on the state of the blood system.

An essential element of intoxication prevention can be the correct selection of the persons entering the work contact with toxicants. Individuals with manifesting or latent iron deficiency, various hemorrhagic syndrome types, and severe forms of autonomic dysfunction represent a health risk group if possible contact with sulfate m-bromaniline.

Ethics. We keep and remove the animals from the experiment by the requirements of the guidelines of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation "On Approval of the Rules of Laboratory Practice" (GLP) (No. 708-n of 23.08.2010) and the international rules "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (Strasbourg, 1986).

Keywords: m-bromaniline sulfate; subacute intoxication; inhalation effect; hemotoxicity

For citation: Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Ulanova E.V., Korsakova T.G. On the question of the toxic effects of sulfate m-bromoaniline on the blood system. *Med. truda i prom. ekol.* 2021; 61(3): 187–190. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-187-190>

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, senior researcher of molecular-genetic and experimental research laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Cand. of Sci. (Biol.). E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about authors: Gorokhova L.G. <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>

Kizichenko N.V. <https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>

Ulanova E.V. <https://orcid.org/0000-0003-2657-3862>

Funding. The study had no funding.

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

Received: 23.12.2020 / Accepted: 25.03.2021 / Published: 22.04.2021

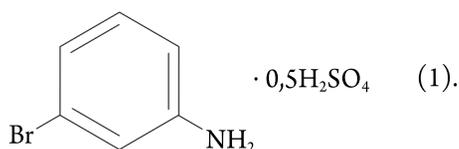
Введение. Охрана здоровья трудоспособного населения — одна из наиболее важных медико-социальных проблем, решение которой базируется, с одной стороны, на мониторинге уровня загрязнения производственной среды вредными веществами, с другой — на определении характера его влияния на здоровье человека. Среди негативных производственных факторов химический является одним из ведущих. Количество новых химических соединений, применяемых в фармацевтической, сельскохозяйственной и других отраслях, поступательно увеличивается. Известно, что соединения различных классов самого разнообразного назначения или просто представляющих собой побочные продукты химических производств могут быть опасны для здоровья работающих, при этом только около 15% из них подробно изучены в токсикологическом плане.

Многие химические вещества и физические факторы при определенных условиях могут вызывать серьезные, иногда весьма тяжёлые, нарушения системы крови. В клинике профессиональных болезней наблюдаются нозологические формы, при которых поражение системы крови является ведущим и которые характеризуются первичными изменениями крови и кровотоковых органов [1]. Изучение влияния химических интоксикаций на состояние системы крови является довольно сложным, так как на производстве возникает не изолированно, а на фоне сочетанного влияния на организм других факторов, что усложняет определение механизма возникновения нарушений, диагностики, нозологической дифференциации и, соответственно, выбора тактики лечения.

Особенно это актуально при производстве фармакологических препаратов, например трамадола, в процессе синтеза которого образуются бромароматические соединения с поли-тропным токсическим действием. К таковым относится сульфат м-броманилин (СБА) группы ароматических аминов, которые по механизму действия и общей картине отравления сходны с нитросоединениями [2]. Особенностью их токсического действия является преимущественное влияние на систему крови. Данные о токсическом действии на организм СБА в открытой печати, в том числе в международной базе данных PubChem, отсутствуют.

Цель исследования — изучить в эксперименте токсическое действие сульфат м-броманилина на состояние системы крови.

Материал и методы. Сульфат м-броманилин является полупродуктом синтеза лекарственного препарата трамадола, белый кристаллический порошок со слабым запахом, малорастворимый в воде, со структурной формулой:



Токсическое действие СБА изучали на белых аутбредных крысах с диапазоном массы тела 180–250 г. В эксперименте воспроизводили разные режимы и способы воздействия: однократный ингаляционный и подострый внутрижелудочный. В предыдущих исследованиях СБА были определены параметры острой токсичности с расчётом средней смертельной дозы (LD_{50}) для крыс при введении в желудок, которая составила 1120 (874,2÷1434,8) мг/кг [3].

Мониторинг состояния периферической крови и биохимический анализ сыворотки под воздействием сульфат м-броманилина проведён в ходе подострого исследования (введение 0,1 LD_{50} вещества в виде 20% суспензии на растительном масле в течение 4-х недель) и в условиях однократного острого опыта. Острое воздействие осуществлялось в концентрации 162 мг/м³, что выше установленной пороговой концентрации ($Lim_{ac} \approx 22,2$ мг/м³) в условиях динамической ингаляционной заправки СБА.

Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с требованиями руководства Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№ 708-н от 23.08.2010 г.) и международных правил «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986). Процедуры изучения токсических характеристик вещества соответствовали методическим указаниям МУ 2163-80.

Забор крови осуществляли у крыс из хвостовой вены. Состояние системы крови оценивали по ряду общепринятых клинических исследований периферической крови: количеству эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, анализу лейкоцитарной формулы. Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [4]. Подсчёт количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Расчёт числа эритроцитов и лейкоцитов производили по стандартным формулам [5]. Процентное содержание оксигемоглобина, метгемоглобина и сульфогемоглобина определяли фотометрическим методом Л.Э. Горна.

Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» определялись следующие биохимические показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), концентрация общего билирубина. Активность катализаторы крови определяли методом М.А. Королюка, каталазное число вычисляли по методу А.Н. Баха и С. Зубковой.

На гистоморфологические исследования забирались следующие органы экспериментальных животных: печень, селезёнка, сердце, почки, желудок, поджелудочная железа. Органы выделяли и взвешивали. 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, пикрофуксином по Ван Гизону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Для определения степени повреждения селезёнки использовали дополнительное окрашивание по Перласу, определяющее наличие железосодержащих пигментов в тканях. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200» с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой в программе «BioVision 4.0».

Заключение о степени воздействия СБА на общее состояние животных делали с учётом динамики массы тела и измерения ректальной температуры с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Статистические расчёты полученных результатов проводили с использованием программы «STATISTICA Base for Windows v.10 Russian».

Результаты. Субхроническое отравление сульфат м-броманилином сопровождалось достоверным снижением у экспериментальных животных массы тела и температуры на 0,4°C (таблица).

Внутрижелудочное поступление СБА привело к снижению в 3 раза количества эритроцитов, в 2 раза — гемоглобина на фоне усиленного более чем в 10 раз ретикулоцитоза и двукратного лейкоцитоза. Количество эозинофилов в крови животных, подвергшихся отравлению, уменьшилось почти в полтора раза.

Дополнительное исследование периферической крови проведено с учётом отнесения СБА к ароматическим аминам. Исследование процентного содержания фракций гемоглобина обнаружило значительные нарушения: в крови животных, затравленных веществом, на 10% снижен уровень оксигемоглобина; в 3,6 раза повышен метгемоглобин; в крови выявлен сульфогемоглобин при полном отсутствии его у животных контрольной группы.

В биохимическом профиле животных, подвергшихся подострому внутрижелудочному отравлению СБА, выявлена повышенная активность каталазы крови на фоне её снижения в эритроцитах. Разрушение эритроцитов и распад гемоглобина привели к двукратному увеличению в сыворотке крови крыс, затравленных сульфат м-броманилином, концентрации билирубина. В сыворотке крови отмечалось достоверное повышение активности АсАТ в 1,2 раза при сохранении неизменной активности АлАТ.

Негативное воздействие СБА на морфологическом уровне характеризовалось значительными сосудистыми нарушениями во всех внутренних органах в виде гиперемии и множественных мелких кровоизлияний, а также умеренно выраженной жировой дистрофией печени и почек. В цитоплазме печёночных клеток значительно уменьшено содержание гликогена в сравнении с контролем. Селезёнка гиперплазирована, в красной пульпе внутри- и внеклеточно отмечалось наличие большого количества бурого железосодержащего пигмента. Коэффициент массы селезёнки животных, получавших СБА, был увеличен в сравнении с контролем в 3 раза (опыт — 14,8±0,96; контроль — 4,3±0,27; $p<0,001$).

Результаты обследования животных, подвергшихся острой ингаляционной интоксикации сульфат м-броманилином в концентрации, равной 162 мг/м³, что превышает установленную пороговую концентрацию $Lim_{ac} \approx 22,2$ мг/м³, показали однотипный характер изменений в периферической крови и в биохимическом профиле животных опытной группы.

Обсуждение. Результаты анализа токсического действия сульфат м-броманилина в условиях острого ингаляционного и подострого внутрижелудочного опытов показали, что изменения периферической крови и биохимических показателей сыворотки носят однотипный характер при разных способах поступления вещества в организм.

При изучении состава периферической крови учитывали, что кровь, как высокофункциональная система, быстро реагирует на различные воздействия внешней среды, в том числе на вредные химические производственные факторы. Поступление

Таблица / Table
Влияние различных способов поступления в организм сульфат м-броманилина на функциональное состояние и показатели крови экспериментальных животных, М±m
Influence of different methods of intake of sulfate m-bromaniline into the body on the functional state and blood parameters of experimental animals, M±m

Показатель	Группа животных	Подострое внутрижелудочное введение, 112 мг/кг	Острое ингаляционное отравление, 162 мг/м ³
Интегральные показатели			
Масса тела, г	опыт контроль	198,3±2,92* 207,3±2,13	— —
Температура тела, °С	опыт контроль	37,7±0,14* 38,1±0,09	35,0±1,27* 38,2±0,08
Показатели периферической крови			
Гемоглобин, г/л	опыт контроль	72,8±4,4*** 134,1±1,46	116,4±1,50** 122,3±1,11
Оксигемоглобин, %	опыт контроль	92,8±0,89*** 99,0±0,18	95,9±1,72 99,0±0,34
Метгемоглобин, %	опыт контроль	3,52±0,73*** 0,98±0,18	3,2±1,17* 0,76±0,03
Сульфогемоглобин, %	опыт контроль	3,50±0,31*** 0,00±0,00	0,92±0,25** 0,0±0,0
Ретикулоциты, %	опыт контроль	387,5±48,0*** 28,4±2,48	62,1±2,48* 47,5±4,3
Эритроциты, 10 ¹² /л	опыт контроль	2,43±0,15*** 6,84±0,91	6,27±0,24* 6,90±0,11
Эозинофилы, %	опыт контроль	2,4±0,20* 3,4±0,35	— —
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	опыт контроль	23,3±1,69*** 10,3±1,39	— —
Биохимические показатели сыворотки крови			
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт контроль	1,52±0,059** 1,29±0,046	0,93±0,088* 1,19±0,031
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт контроль	0,60±0,032 0,67±0,052	0,75±0,097 0,89±0,040
Активность каталазы эритроцитов, мг/мкл	опыт контроль	5,58±0,42*** 11,50±0,40	7,99±0,62 8,84±0,35
Активность каталазы сыворотки крови, мг/мкл	опыт контроль	16,3±0,43*** 13,3±0,56	17,2±0,58*** 11,8±0,33
Билирубин, мкмоль/л	опыт контроль	13,50±1,63*** 6,05±1,09	— —

Примечания: * — при $p<0,05$; ** — при $p<0,01$; *** — при $p<0,001$ (достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных).
Notes: * — at $p<0.05$; ** — at $p<0.01$; *** — at $p<0.001$ (reliable difference in comparison with the control group of animals).

СБА в организм приводит к системному поражению гемопоэза, которое выражается, прежде всего, в снижении количества эритроцитов и концентрации гемоглобина [6–9]. Разрушение эритроцитов и распад гемоглобина обуславливают увеличение в сыворотке крови концентрации билирубина. Повышение активности каталазы сыворотки крови на фоне её снижения в эритроцитах, скорее всего, вызвано цитолизом клеток крови, в результате которого внутриклеточные белки-ферменты за счёт пассивной диффузии через цитоплазматическую мембрану выходят в системный кровоток, поскольку в сыворотке крови фермент имеет исключительно эритроцитарное происхождение [10]. Разрушение эритроцитов, в свою очередь, вызывает повышение регенераторной способности кроветворных органов и усиленный ретикулоцитоз.

Поступление СБА в организм вызывает наиболее значительные нарушения процентного содержания фракций гемоглобина: содержание оксигемоглобина снижается при стойком увеличении метгемоглобина, в крови обнаружен сульфогемоглобин, полностью отсутствующий в контрольной группе животных.

В клинической практике высокоспецифичным маркером функционального состояния сердечно-сосудистой системы является определение активности аминотрансфераз, которые являются индикаторами состояния мембран тех органов, где они наиболее активны. Для аспартаттрансаминазы таким органом является сердечная мышца [11, 12]. Выявленное достоверное повышение активности АсАТ в сыворотке крови в 1,2 раза при введении СБА свидетельствует о возможных мембранных нарушениях, сопровождающихся выходом фермента в кровь.

Гистологические исследования на токсическое действие СБА подтвердили преимущественное влияние на органы системы крови экспериментальных крыс. В тканях селезенки выявлены многочисленные проявления резорбции продуктов распада эритроцитов с формированием сидерофагов и буро-коричневые зёрна гемосидерина, расположенные интрацеллюлярно. В печени отмечалась жировая дистрофия. Кроме того, были выявлены значительные сосудистые нарушения во всех изучаемых внутренних органах.

Заключение. Кровь является высокофункциональной и морфоластичной системой, чрезвычайно быстро реагирующей на действие вредных химических агентов. Анализ токсического действия сульфат м-броманилина в условиях острого ингаляционно и подострого внутрижелудочного экспериментов показал, что результатом разных способов поступления вещества в организм является значительный ряд нарушений в основном гемотоксического характера с преимущественным влиянием на состояние всей системы крови. Важным элементом профилактики интоксикации может стать правильный отбор лиц, поступающих на контактную с токсикантами работу. Необходимо учитывать, что лица, имеющие манифестирующий или латентный дефицит железа, различные варианты геморрагического синдрома, выраженные формы вегетативной дисфункции, будут представлять собой группу риска для здоровья при возможных контактах с сульфат м-броманилином. Профилактические мероприятия на таких производствах, где возможен контакт с СБА, должны включать: постоянный мониторинг рабочих мест, максимальную герметизацию технологических процессов, усовершенствование и обязательное использование средств индивидуальной защиты, регулярные профосмотры работников с расширенными показателями общего и биохимического анализов крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хисматуллина З.Н. Профилактика гематологического заболевания химической этиологии: токсической депрессии гемопоэза. *Вестн. Казан. техн. ун-та*. 2014; 17(23): 237–44.
2. Shuker L.K., Batt S., Rystedt I. *The Health effects of aromatic amines: A review*. Berlin–London; 1986.
3. Горохова А.Г., Мартынова Н.А. Биологическая оценка подострого воздействия сульфат-м-броманилина на организм в гигиенических исследованиях. *Изв. Рос. воен.-мед. акад.* 2017; 36(2 S1): 43–4.
4. Любина А.Я., Ильичева Л.П., Катасонова Т.В., Петросова С.А. *Клинические лабораторные исследования*. М.: Медицина; 1984.
5. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М.: Юнимед-пресс; 2002.
6. Салахутдинов Н.Ф., Лаев С.С., Сергеевичев Д.С. Модуляторы нарушения гемопоэза (обзор). *Химия в интересах устойчив. развития*. 2020; 28(4): 343–65. <https://doi.org/10.15372/KhUR2020239>
7. Артюхов В.Г., Калаева Е.А., Путинцева О.В., Полюбезьева А.И. Модификация структурно-функциональных свойств гемоглобина человека, индуцированная нитроглицерином, в условиях различного кислородного режима. *Биомед. химия*. 2016; 62(3): 251–8.
8. Иванова А.С., Пахрова О.А., Назаров С.Б. Состояние эритроцитарной системы белых крыс при длительной нитритной интоксикации. *Гиг. и санитария*. 2004; (1): 58–60.
9. Mandarapu R., Prakhya B.M. In vitro myelotoxic effects of cypermethrin and mancozeb on human hematopoietic progenitor cells. *J. Immunotoxicol.* 2015; 12(1): 48–55. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.880535>
10. Безручко Н.В. Каталаза биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза. *Вестник ТГПУ*. 2012; (7): 94–9.
11. Кудяева И.В., Маснабиева Л.Б., Дьякович О.А., Бейгель Е.А., Шаяхметов С.Ф., Авраменко К.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и состояния сердечно-сосудистой системы у лиц с профессиональной бронхолегочной патологией. *Мед. труда и пром. экол.* 2017; (1): 6–10.
12. O'Connor R.E., Brady W., Brooks S.C., Diercks D., Egan J., Ghaemmaghami C., Menon V., O'Neil B.J., Travers A.H., Yannopoulos D. Part 10: Acute coronary syndromes. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: S787–S817.

REFERENCES

1. Khismatullina Z.N. Prevention of hematological diseases of chemical etiology: toxic depression of hematopoiesis. *Vestnik Kazanskogo tekhnologicheskogo universiteta*. 2014; 17(23): 237–44 (in Russian).
2. Shuker L.K., Batt S., Rystedt I. *The Health effects of aromatic amines: A review*. Berlin–London; 1986.
3. Gorokhova L.G., Martynova N.A. Biological assessment of the subacute effect of m-bromaniline sulfate on the body in hygienic studies. *Izvestiya Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2017; 36(2 S1): 43–4 (in Russian).
4. Lyubina A.Ya., Il'icheva L.P., Katasonova T.V., Petrosova S.A. *Clinical laboratory researches*. Moscow: Meditsina; 1984 (in Russian).
5. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Laboratory hematology*. Moscow: Yunimed-press; 2002 (in Russian).
6. Salakhutdinov N.F., Laev S.S., Sergeevichev D.S. Modulators of hematopoiesis disorders (a review). *Khimiya v interesakh ustoychivogo razvitiya*. 2020; 28(4): 343–65. <https://doi.org/10.15372/KhUR2020239> (in Russian).
7. Artyukhov V.G., Kalaeva E.A., Putintseva O.V., Polyubez'eva A.I. The modification of structural and functional properties of human hemoglobin induced by nitroglycerin under different oxygen regime conditions. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(3): 251–8. <https://doi.org/10.18097/PBMC20166203251> (in Russian).
8. Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Nazarov S.B. The red blood cell system in albino rats exposed to long-term nitrite intoxication. *Gigiena i sanitariya*. 2004; (1): 58–60 (in Russian).
9. Mandarapu R., Prakhya B.M. In vitro myelotoxic effects of cypermethrin and mancozeb on human hematopoietic progenitor cells. *J. Immunotoxicol.* 2015; 12 (1): 48–55. <https://doi.org/10.3109/1547691X.2014.880535>
10. Besruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganaeva N.B., Kozlova G.A., Sadovnikova D.G. Catalase of biological environments of the human body and its clinical biochemical value in endotoxice estimation. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2012; (7): 94–9 (in Russian).
11. Kudaeva I.V., Masnavieva L.B., D'yakovich O.A., Beygel' E.A., Shayahmetov S.F., Avramenko K.A. Biochemical markers of endothelial dysfunction and cardiovascular system state in patients with occupational bronchopulmonary diseases. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2017; (1): 6–10 (in Russian).
12. O'Connor R.E., Brady W., Brooks S.C., Diercks D., Egan J., Ghaemmaghami C., Menon V., O'Neil B.J., Travers A.H., Yannopoulos D. Part 10: Acute coronary syndromes. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010; 122: S787–S817.