

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Горохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.^{1,2}, Жукова А.Г.^{1,2}, Логунова Т.Д.¹

Доклиническая оценка метаболических и морфологических изменений в организме при интоксикации 4-хлорбензгидрилпиперазином

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

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

Введение. Значимый медико-социальный вызов в гигиене труда представляет собой риск химической интоксикации при синтезе новых лекарственных соединений.

Цель работы — доклиническое изучение метаболических и морфологических изменений при остром и субхроническом воздействии на организм 4-хлорбензгидрилпиперазина, что позволит обеспечить раннюю диагностику нарушений здоровья у работающих в цехах, осуществляющих синтез пиперазиновых соединений.

Материал и методы. Выполнен комплекс токсико-гигиенических и биохимических исследований. Объект исследования — 4-хлорбензгидрилпиперазин. Токсические свойства изучали в опытах на белых аутбредных крысах. Воспроизводили однократный ингаляционный и подострый внутрижелудочный режимы и способы воздействия. Анализировались показатели сыворотки крови: активность аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, каталазы, концентрация общего белка, церулоплазмينا, мочевины, холестерина, глюкозы. В моче определяли содержание белка и ионов хлора. Морфологически исследовали головной мозг, сердце, лёгкие, печень, почки, селезёнку, желудок, поджелудочную и щитовидную железы.

Результаты. Изменения биохимических показателей крови и мочи при разных способах поступления вещества в организм были аналогичны. Выявлено увеличение концентрации церулоплазмينا, обладающего выраженной оксидантной активностью. Снижение активности каталазы свидетельствует о недостаточности антиоксидантной защиты в условиях интоксикации. Маркером дисфункциональных нарушений работы печени явилось повышение активности аминотрансфераз. У крыс в процессе затравки не выявлены изменения показателей, характеризующих функциональное состояние почек. Наиболее выраженное токсическое действие 4-хлорбензгидрилпиперазин оказывает на гепатобилиарную систему. Данные гистологического исследования подтверждают развитие умеренно выраженного токсического стеатогепатоза у животных, подвергшихся воздействию.

Заключение. При поступлении в организм 4-хлорбензгидрилпиперазина (острое ингаляционное отравление в концентрации 68,8 мг/м³ и подострое внутрижелудочное введение в дозе 43 мг/кг) существует риск развития патологии в первую очередь гепатобилиарной системы. Рассмотрена информативность биохимических показателей, которые могут стать корректными маркерами нарушений состояния здоровья у работников, контактирующих с 4-хлорбензгидрилпиперазином. Такими показателями, обладающими не только высокой чувствительностью, но и диагностически значимой специфичностью, могут стать активность аминотрансфераз, концентрация мочевины и церулоплазмينا в сыворотке крови.

Ключевые слова: 4-хлорбензгидрилпиперазин; острая и подострая интоксикация; биохимический профиль сыворотки крови.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Логунова Т.Д. Доклиническая оценка метаболических и морфологических изменений в организме при интоксикации 4-хлорбензгидрилпиперазином. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (7): 745-749. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-745-749>

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Горохова Л.Г.; сбор и обработка материала – Горохова Л.Г., Жукова А.Г.; статистическая обработка – Горохова Л.Г.; написание текста – Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н.; редактирование – Михайлова Н.Н., Логунова Т.Д.; 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}, Anna G. Zhukova^{1,2}, Tatyana D. Logunova¹

Pre-clinical evaluation of metabolic and morphological changes in the body induced by 4-chlorobenzhydryl piperazine intoxication

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. A significant medical and social challenge in occupational health poses a risk of chemical intoxication in the industrial synthesis of new drug compounds.

The aim of the work was a pre-clinical study of metabolic and morphological changes in acute and subchronic exposure of 4-chlorobenzhydryl piperazine on the body, which will allow early diagnosis of health problems in workers in workshops where the reaction synthesis of piperazine compounds are used and carried out.

Material and methods. A complex of toxic-hygienic and biochemical studies was carried out. The object of the research was 4-chlorobenzhydryl piperazine. Toxic properties were studied in experiments on white outbred rats. Single inhalation and subacute intragastric modes and methods of exposure were reproduced. Blood serum indices were analyzed: the activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, catalase, the concentration of total protein, ceruloplasmin, urea, cholesterol, and glucose. The content of protein and chlorine ions was determined in the urine. Morphological studies were performed on the brain, heart, lungs, liver, kidneys, spleen, stomach, pancreas, and thyroid glands.

Results. The changes in the biochemical indices of blood and urine in different ways of substance intake into the body were similar. An increase in the concentration of ceruloplasmin, which has a pronounced oxidase activity, was revealed. A decrease in catalase activity demonstrated the lack of antioxidant protection in the conditions of intoxication. A marker of dysfunctional liver disorders was an increase in the activity of aminotransferases. In rats, in the priming process, no changes in indices characterizing the functional state of the kidneys were revealed. 4-chlorobenzhydryl piperazine has the most pronounced toxic effect on the hepatobiliary system. Histological findings confirmed the development of mild toxic steatohepatosis in animals exposed to poisoning.

Conclusion. When 4-chlorobenzhydryl piperazine is ingested, there is a risk of pathology, especially of the hepatobiliary system. The information content of biochemical indices that can become correct signs of health disorders in workers who are in contact with 4-chlorobenzhydryl piperazine is considered. The indices possessing not only high sensitivity but the activity of aminotransferases, the concentration of urea, and ceruloplasmin in blood serum also can provide diagnostically significant specificity.

К е у о р д с : 4-chlorobenzhydryl piperazine; acute and subacute intoxication; biochemical profile of blood serum.

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Logunova T.D. Pre-clinical evaluation of metabolic and morphological changes in the body induced by 4-chlorobenzhydryl piperazine intoxication. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (7): 745-749. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-745-749> (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>;

Zhukova A.G., <http://orcid.org/0000-0002-4797-7842>; Logunova T.D., <https://orcid.org/0000-0003-1575-289X>

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

Acknowledgments. 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. Zhukova A.G. – collection and processing of the material. Logunova T.D. – editing. 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

Значимую медико-социальную проблему в гигиене труда представляет собой риск химической интоксикации при промышленном синтезе новых лекарственных соединений. К специфической уязвимой группе относятся трудящиеся на предприятиях химико-фармацевтической индустрии, находящиеся под удвоенной нагрузкой внешних неблагоприятных факторов: и в условиях среды обитания, и в процессе трудовой деятельности [1]. Среди производственно обусловленных и профессиональных заболеваний работающих в химии органического синтеза ведущие места занимают патологии печени и желчевыводящих путей, дыхательно-респираторной системы и ЛОР-органов. Особенно значимым для этиологии хронических профессиональных отравлений является продолжительная трудовая деятельность на фоне относительно низкоуровневых концентраций вредных веществ [2].

Гигиенические исследования негативного влияния химических соединений включают широкий диапазон показателей. Обязательным является получение данных о функциональной целостности различных систем организма, определение органов-мишеней и выявление хронического действия веществ.

На сегодняшний день в химико-фармацевтическом производстве широко применяется группа различных производных пиперазина. Пиперазины – важная группа соединений, обладающих разнообразным биологическим действием: антибактериальным, глистогонным, антигистаминным, противоопухолевым и др. [3–7].

Бензгидрил-пиперазины являются активными модуляторами СВ1 (каннабионидных) рецепторов, полученные препараты могут использоваться в лечении проблем, связанных

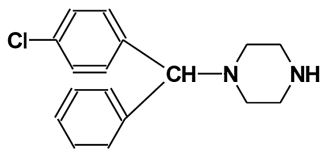
с нарушением метаболизма и ожирением, алкогольной и никотиновой аддикции [8–15]. В медицинской практике нашёл широкое применение препарат циннаризин (стугерон) – транс-1-цинамил-4-дифенилметилпиперазин как блокатор кальциевых каналов с выраженным влиянием на состояние сосудов головного мозга, улучшающий мозговое, коронарное и периферическое кровообращение, снижающий тонус гладкой мускулатуры артериол [16]. Производные пиперазина используются как антипсихотические средства, например, флуфеназин (проликсин) [17]. В то же время острое и многократное длительное воздействие веществ этой группы в условиях химического производства может быть причиной интоксикации. Многие из веществ группы пиперазинов являются достаточно изученными с токсикологической точки зрения соединениями, и им присвоены соответствующие коды рисков по Globally Harmonized System, что необходимо для принятия норм по обеспечению безопасности работников, контактирующих с данными соединениями. Несмотря на это, начальные стадии интоксикации часто имеют слабо выраженные клинические проявления, преморбидные показатели крови не диагностируются как патологические. Биохимические тесты, применяемые при проведении регулярных медицинских осмотров, определяют, как правило, уже развернутую клиническую картину интоксикации, но недостаточны для ранней диагностики в бессимптомный период обратимых функциональных расстройств [18].

В связи с этим целью работы явилось доклиническое изучение метаболических и морфологических изменений при остром и субхроническом воздействии на организм 4-хлорбензгидрилпиперазина, что позволит обеспечить раннюю диагностику нарушений здоровья у работающих в цехах, использующих и осуществляющих реакционный синтез пиперазиновых соединений.

Материал и методы

Выполнен комплексный объём токсико-гигиенических и биохимических исследований. Объектом исследования являлся 4-хлорбензгидрилпиперазин (CAS Registry 206-137-4) в виде мелкокристаллического порошка кремового цвета, без запаха.

Структурная формула:



Токсические свойства 4-хлорбензгидрилпиперазина изучали в опытах на белых аутбредных крысах с диапазоном массы тела 180–250 г. В опытах воспроизводили однократный ингаляционный и подострый внутрижелудочный способы воздействия. Ранее для 4-хлорбензгидрилпиперазина были определены параметры острой токсичности; средняя смертельная доза (LD_{50}) для крыс при введении в желудок составила 430 ($301 \div 615$) мг/кг. Мониторинг биохимического профиля сыворотки крови под воздействием изучаемого вещества проведено в ходе подострого эксперимента (введение $0,1 LD_{50}$ 4-хлорбензгидрилпиперазина в виде 20% масляной суспензии в течение периода 4 нед).

Однократное острое воздействие осуществляли в условиях динамической ингаляционной затравки вещества в концентрации $68,8 \text{ мг/м}^3$, что выше установленной пороговой концентрации ($Lim_{ac} \approx 32 \text{ мг/м}^3$).

Животных содержали и выводили 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».

Для гигиенических исследований важен адекватный выбор общедоступных и информативных методов диагностирования, не только позволяющих соотнести изучаемую модель с возможной патологией человека, но и дающих информацию о глубине и характере воздействия изучаемых веществ. Биохимический профиль крови — один из наиболее чувствительных показателей реакции организма на действие внешних факторов благодаря жёсткой корреляции между отдельными звеньями, когда изменение одного параметра отражается на функционировании всего организма [19, 20].

Забор крови осуществляли у крыс из хвостовой вены. Для сбора проб суточной мочи крыс помещали в обменные клетки, животным давали 3% водную нагрузку.

Анализировали следующие показатели сыворотки крови: активная аспаратаминотрансфераза (АсАТ), аланинаминотрансфераза (АлАТ), концентрация общего белка, мочевины, холестерина, глюкозы, которые определяли стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест». Уровень церулоплазмينا определяли по методу Равина, активность каталазы — методом Королюка М.А. В моче определяли содержание ионов хлора и белка.

Морфологически исследованы следующие органы экспериментальных животных: головной мозг, сердце, лёгкие, печень, почки, селезёнка, 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 АПП-1 (Россия) образцы заливали в парафин. Готовили срезы толщиной 5–7 мкм на ротационном микротоме МЗП-01 (Россия). Депарфини-

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при различных способах затравки 4-хлорбензгидрилпиперазином, $M \pm m$

Показатель	Группа животных	Острое ингаляционное отравление, $68,8 \text{ мг/м}^3$	Подострое внутрижелудочное введение, 43 мг/кг
Активность АсАТ, ммоль/(ч · л)	опыт	$0,95 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,07^*$
	контроль	$0,91 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,03$
Активность АлАТ, ммоль/(ч · л)	опыт	$0,56 \pm 0,01$	$0,53 \pm 0,07^*$
	контроль	$0,49 \pm 0,04$	$0,33 \pm 0,01$
Активность каталазы, %	опыт	—	$37,1 \pm 2,36$
	контроль	—	$46,8 \pm 2,8$
Белок, г/л	опыт	$78,6 \pm 1,46$	$83,6 \pm 1,99$
	контроль	$77,4 \pm 1,63$	$82,1 \pm 2,62$
Церулоплазмин, мг/л	опыт	$328,7 \pm 12,5$	$471,2 \pm 32,0^{**}$
	контроль	$293,4 \pm 13,2$	$309,2 \pm 15,1$
Холестерин, ммоль/л	опыт	$2,7 \pm 0,11$	$1,29 \pm 0,07^*$
	контроль	$2,9 \pm 0,11$	$1,55 \pm 0,07$
Мочевина, ммоль/л	опыт	$5,6 \pm 0,24$	$6,2 \pm 0,35^*$
	контроль	$5,2 \pm 0,17$	$4,8 \pm 0,33$
Глюкоза, ммоль/л	опыт	—	$4,0 \pm 0,06$
	контроль	—	$3,9 \pm 0,09$

Примечание. Достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

рованные 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».

Заключение о степени воздействия 4-хлорбензгидрилпиперазина на общее состояние животных делали с учётом динамики массы тела.

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

Результаты

Изучение характера токсического действия 4-хлорбензгидрилпиперазина в эксперименте показало, что изменения биохимических показателей крови и мочи при разных способах поступления вещества в организм аналогичны.

Концентрация белка в сыворотке не отличалась от контрольных значений при обоих способах затравок. При этом подострое отравление сопровождалось снижением массы тела на 12% (20 г) за 4 нед и повышением в сыворотке крови уровня мочевины на 30% (см. таблицу).

При сохранении неизменной концентрации общего белка в сыворотке крови наблюдали значительное увеличение уровня специфического белка плазмы — церулоплазмينا — и снижение уровня активности каталазы на 20%.

Поступление 4-хлорбензгидрилпиперазина в организм при всех избранных способах введения вызывало стойкое досто-

верно значимое повышение активности АлАТ в сыворотке: на 20% при острой ингаляционной загрузке и на 40% при подостром внутрижелудочном отравлении; активность АсАТ была повышена на 20% только в субхроническом эксперименте.

Содержание холестерина было снижено на 20% только в крови крыс, переживших подострое внутрижелудочное введение, 43 мг/кг.

У животных в процессе загрузки не выявлены изменения метаболических показателей, характеризующих функциональное состояние почек. Не отмечено изменения спонтанного диуреза и содержания ионов хлора в моче, выявлено только недостоверное снижение общего содержания белка в моче на 20%.

Морфогистологическое исследование ответной реакции организма на токсическое действие 4-хлорбензгидрилпиперазина показало органоспецифические изменения разной степени эксплицитности. **Печень** как главный орган детоксикации ксенобiotиков в первую очередь подвержена их токсическому влиянию. На препаратах ткани печени отмечено наличие гепатоцитов с четко выраженными дистрофическими и деструктивными изменениями различной степени: мелко-среднекапельной жировой и гидропической дистрофией, с оптически пустой расширенной цитоплазмой и пикноморфными ядрами. Выявленная пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов ретикуло-гистиоцитарной системы (клетки Купфера) на отдельных участках в ткани является признаком проявления компенсаторно-приспособительной реакции организма на действие токсиканта. Портальные тракты выглядели несколько расширенными, умеренно или скудно инфильтрованными, с признаками умеренно выраженного фиброза.

В строении **сердца** крыс, затравленных 4-хлорбензгидрилпиперазином, выявлены дистрофические изменения, имеющие различную степень выраженности. В периваскулярных пространствах крупных сосудов мышечного типа отмечено наличие тонких коллагеновых волокон с формированием слабо выраженного сетчатого кардиосклероза.

В ткани **поджелудочной железы** наблюдали субатрофию и атрофию паренхиматозных элементов. В толще ткани прослежено наличие очаговых лимфоцитарных инфильтратов с формированием структур по типу лимфоидных фолликулов.

В микроскопическом строении остальных органов патологических изменений не выявлено.

Обсуждение

Изучение характера токсического действия 4-хлорбензгидрилпиперазина в условиях острого и подострого эксперимента показало, что при разных способах поступления вещества в организм изменения биохимических показателей крови и мочи носили аналогичный характер.

При отсутствии различий в концентрации белка в сыворотке от контрольных значений при обоих способах поступления подострое отравление характеризовалось ускорением белкового метаболизма с сопутствующим ему интенсивным гидролизом мышечных белков, признаком которого является снижение массы тела животных к концу 4-й недели в среднем на 12% и повышение в сыворотке крови уровня мочевины. Известно, что мочевина синтезируется в гепатоцитах в процессе обезвреживания аммиака, образующегося в результате дезаминирования аминокислот. Отсутствие патологических изменений в состоянии выделительной системы позволяет характеризовать выявленную азотемию как продукционную, вызванную избыточным поступлением мочевины в кровь при усиленном катаболизме белков.

При наличии практически неизменного уровня общего белка в сыворотке крови оба способа загрузки вызывали увеличение концентрации специфического белка плазмы — церулоплазмينا, обладающего выраженной оксидазной

активностью [21]. Известно, что в крови он активирует окисление норадреналина, серотонина, аскорбиновой кислоты и сульфгидрильных соединений, а также участвует в инактивации активных форм кислорода, предотвращая таким образом перекисное окисление липидов. Увеличение его концентрации характеризует направленность на нормализацию окислительно-восстановительного баланса гомеостаза, на снижение уровня деструктивных процессов в клетках и тканях и в целом на повышение неспецифической резистентности организма в условиях острой и подострой интоксикации [22, 23]. Значительное повышение его концентрации может свидетельствовать об активации антиоксидантной защиты организма в ответ на развитие окислительного стресса у животных. Выявленная картина полностью соответствует современным научным представлениям об антиоксидантной защите как неспецифическом механизме развития адаптационных процессов при экстремальных воздействиях [24]. Важнейшей составляющей антиоксидантной системы организма также является фермент группы оксидоредуктаз — каталаза. Снижение активности каталазы на 20% демонстрирует недостаточность ферментативного звена антиоксидантной защиты в условиях интоксикации.

Аминотрансферазы, являясь катализаторами реакции переаминирования между amino- и α -кетокислотами, участвуют в синтезе и распаде собственных белков организма [25, 26]. Так как специфическая активность АлАТ в печени 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. Наблюдаемое в эксперименте повышение активности аминотрансфераз при интоксикации может служить маркером дисфункциональных нарушений работы печени в целом.

Выявленная гипохолестеринемия в крови крыс, переживших подострое отравление, может служить признаком клеточно-мембранной деструкции, а значит, и недостаточности воспалительного ответа [27, 28].

Отсутствие изменения показателей, характеризующих функциональное состояние почек, свидетельствует о незначительном влиянии на мочевыделительную систему, что подтверждается результатами гистологического исследования.

Наиболее выявленное токсическое действие 4-хлорбензгидрилпиперазин оказывает на гепатобилиарную систему. Данные гистологического исследования подтверждают развитие умеренно выраженного токсического стеатогепатоза у животных, подвергшихся отравлению. Гистологические исследования ответной реакции на токсическое действие 4-хлорбензгидрилпиперазина показали незначительные специфические изменения в других органах: сердечной мышце и поджелудочной железе.

Заключение

Таким образом, в ходе эксперимента показано, что при субхроническом энтеральном поступлении в организм 4-хлорбензгидрилпиперазина существует риск развития производственно обусловленной патологии в первую очередь гепатобилиарной системы. Длительное поступление ксенобiotика даже в малых дозах в организм работающих может вызывать клинически значимые поражения печени. Рассмотрена информативность комплекса биохимических показателей, которые могут стать корректными признаками нарушений состояния здоровья у работников, контактирующих с 4-хлорбензгидрилпиперазином. Таким комплексом показателей, обладающих не только высокой чувствительностью, но и диагностически значимой специфичностью и точностью, могут стать: изменение концентрации мочевины и церулоплазмينا в сочетании с повышением активности АлАТ и АсАТ в сыворотке крови.

Литература (п.п. 3–16 см. References)

- Каплин В.Г. *Основы экотоксикологии*. М.: КолосС; 2006.
- Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ерлеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 38–42. DOI: <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42>
- Горохова Л.Г. К вопросу об информативности некоторых биохимических показателей ранних проявлений токсического действия сульфарида. В кн.: *Физиология – стержень наук о жизни: Материалы I Межрегиональной конференции физиологов педагогических и аграрных вузов страны*. Новосибирск: НГПУ; 2011: 65–72.
- Михайлова Н.Н., Горохова Л.Г., Казизкая А.С., Масленникова Е.Н., Щербаква Д.А. Оценка биохимических изменений периферической крови на ранних стадиях экспериментальной фтористой интоксикации. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2010; (4): 43–6.
- Денисов Э.И., Чесалин П.В. Профессионально обусловленная заболеваемость: основы методологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; (8): 5–10.
- Измеров Н.Ф., Денисов Э.И. *Профессиональный риск для здоровья работников: Руководство*. М.: Тривант; 2003.
- Розина Т.П., Рахимова О.Ю., Лопаткина Т.Н. Значение определения уровня меди в сыворотке крови и моче в диагностике и лечении болезни Вильсона–Коновалова. *Российский педиатрический журнал*. 2004; (5): 49–51.
- Расина Л.Н., Чарушин В.Н., Котовская С.К., Орехова Н.А. Влияние новых производных тиазола и тетразола на антиоксидантный статус у природных популяций мышей с повышенным содержанием ⁹⁰Sr. *Радиационная биология. Радиоэкология*. 2013; 53(5): 506–12.
- Михайлова Н.Н., Казизкая А.С., Горохова Л.Г., Жукова А.Г. Экспериментальный поиск иммунологических критериев определения стадий развития хронической фтористой интоксикации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; (11): 32–7.
- Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. *Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Методические рекомендации*. СПб.: Фолиант; 2000.
- 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.
- 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.
- Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Гильманов А.Ж., Салыхова Р.М., Валева О.В. Лабораторные маркеры ранних метаболических нарушений у работников крупного химического комплекса. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(9): 129–30.
- Горохова Л.Г. Токсико-гигиеническая характеристика соединений бензофуранового ряда с оценкой риска для здоровья работающих. *Медицина в Кузбассе*. 2019; 18(2): 58–69.

References

- Kaplin V.G. *Basics of Ecotoxicology [Osnovy ekotoksikologii]*. Moscow: KolosS; 2006. (in Russian)
- Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavtsova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (6): 38–42. DOI: <http://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42> (in Russian)
- Singh K.K., Joshi S.C., Mathela C.S. Synthesis and *in vitro* antibacterial activity of N-alkyl and N-aryl piperazine derivatives. *Indian J Chem*. 2011; 50B: 196–200.
- Abuo-Rahma Gel-D., Sarhan H.A., Gad G.F. Design, synthesis, antibacterial activity and physicochemical parameters of novel N-4-piperazinyl derivatives of norfloxacin. *Bioorg Med Chem*. 2009; 17(11): 3879–86. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.04.027>
- Chaudhary P., Kumar R., Verma A.K., Singh D., Yadav V., Chhillar A.K., et al. Synthesis and antimicrobial activity of N-alkyl and N-aryl piperazine derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2006; 14(6): 1819–26. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.032>
- Prasanthi G. Synthesis and evaluation of Mannich bases of substituted piperazine derivatives as anticonvulsive agents. *J Glob Trends Pharm. Sci*. 2014; 5(1): 1475–9.
- Guo C.C., Tong R.B., Li K.L. Chloroalkylpiperazine and nitrogen mustard porphyrins: Synthesis and anticancer activity. *Bioorg Med Chem*. 2004; 12(9): 2469–75. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.01.045>
- Kimura M., Masuda T., Yamada K., Mitani M., Kubota N., Kawakatsu N., et al. Syntheses of novel diphenylpiperazine derivatives and their activities as inhibitors of dopamine uptake in the central nervous system. *Bioorg Med Chem*. 2003; 11(8): 1621–30. DOI: [http://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00061-0](http://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00061-0)
- Kimura M., Masuda T., Yamada K., Kawakatsu N., Kubota N., Mitani M., et al. Antioxidative activities of novel diphenylalkylpiperazine derivatives with high affinities for the dopamine transporter. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004; 14(16): 4287–90. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.05.091>
- Pietrzycka A., Stepniowski M., Waszkielewicz A.M., Marona H. Preliminary evaluation of antioxidant activity of some 1-(phenoxyethyl)-piperazine derivatives. *Acta Pol Pharm*. 2006; 63(1): 19–24.
- Salat K., Moniczewski A., Salat R., Janaszek M., Filipiek B., Malawska B., et al. Analgesic, anticonvulsant and antioxidant activities of 3-[4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-dihydrofuran-2-one dihydrochloride in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2012; 101(1): 138–47. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2011.12.014>
- Amita T., Mridula M., Manju V. Piperazine V. The molecule of diverse pharmacological importance. *Int J Ayurveda Pharma*. 2011; 2(5): 1547–8.
- Prashantha M.K., Revanasiddappa H.D., Lokanatha Rai K.M., Veeresh B. Synthesis, characterization, antidepressant and antioxidant activity of novel piperamides bearing piperidine and piperazine analogues. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22(23): 7065–70. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.089>
- Meng T., Wang J., Peng H., Fang G., Li M., Xiong B., et al. Discovery of benzhydrylpiperazine derivatives as CB1 receptor inverse agonists via privileged structure-based approach. *Eur J Med Chem* 2010; 45(3): 1133–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.12.018>
- Kabdraisova A.Zh., Faskhutdinov M.F., Yu V.K., Praliev K.D., Fomicheva E.E., Shin S.N., et al. Synthesis and properties of N-(2-ethoxyethyl) piperidine derivatives of anabasine. *Chem Nat Compd*. 2007; 43(4): 437–40.
- Yu V.K., Kabdraisova A.Zh., Praliev K.D., Shin S.N., Berlin K.D. Synthesis and properties of novel alkoxy- and phenoxyalkyl ethers of secondary and tertiary ethynyl-piperidin-4-ols possessing unusual analgesic, antibacterial, and anti-spasmodic activity as well as low toxicity. *J Saudi Chem Soc*. 2009; 13(2): 209–17.
- Gorokhova L.G. On the information content of some biochemical indices of the early manifestations of the toxic effects of sulphuride. In: *Physiology – the Core of Life Sciences: Materials of the I Interregional Conference of Physiologists of Pedagogical and Agricultural Higher Educational Institutions of the Country [Fiziologiya – stержen' nauk o zhizni: Materialy I Mezhregional'noy konferentsii fiziologov pedagogicheskikh i agrarnykh vuzov strany]*. Novosibirsk: NGPU; 2011: 65–72. (in Russian)
- Mikhaylova N.N., Gorokhova L.G., Kazitskaya A.S., Maslennikova E.N., Shcherbakova D.A. Estimation of biochemical changes in peripheral blood at early stages of experimental fluorine intoxication. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2010; (4): 43–6. (in Russian)
- Denisov E.I., Chesalin P.V. Occupationally related morbidity: basic methodology. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; (8): 5–10. (in Russian)
- Izmerov N.F., Denisov E.I. *Occupational Health Risk for Workers: Guidelines [Professional'nyy risk dlya zdorov'ya rabotnikov: Rukovodstvo]*. Moscow: Trovant; 2003. (in Russian)
- Rozina T.P., Rakhimova O.Yu., Lopatkina T.N. Value of determination of serum and urinary copper levels in the diagnosis and treatment of Wilson-Konovalov disease. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2004; (5): 49–51. (in Russian)
- Rasina L.N., Charushin V.N., Kotoskaya S.K., Orekhova N.A. The effect of new derivatives of thiazole and tetrazole on the antioxidant status in natural populations of mice with a high content of ⁹⁰Sr. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya*. 2013; 53(5): 506–12. (in Russian)
- Mikhaylova N.N., Kazitskaya A.S., Gorokhova L.G., Zhukova A.G. The experimental search of immunological criteria for identifying stages of development of chronic fluoride intoxication. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; (11): 32–7. (in Russian)
- Arutyunyan A.V., Dubinina E.E., Zybina N.N. *Methods for Assessing Free Radical Oxidation and the Antioxidant System of the Body: Methodological Recommendations [Metody otsenki svobodnoradikal'nogo oksleniya i antioksidantnoy sistemy organizma: Metodicheskie rekomendatsii]*. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
- Voloschuk 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. *Ekspertim'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96–100. (in Russian)
- 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)
- 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)
- 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)