

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

Токсиколого-гигиеническая оценка производного пиридина – 2-этил-4-нитропиридина N-окиси

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

Введение. Ключевой мерой предупреждения интоксикации промышленными ксенобиотиками организма работающих в химико-фармацевтической отрасли в условиях постоянного увеличения спектра используемых соединений остаётся токсико-гигиеническая оценка как конечного продукта, так и промежуточных продуктов синтеза. В различных отраслях промышленности в последние годы широко применяются азотсодержащие гетероциклические соединения группы пиридинов. Одно из таких веществ – противотуберкулёзный препарат этионамид, промежуточным продуктом в синтезе которого является 2-этил-4-нитропиридина N-окись.

Материалы и методы. В экспериментах изучены токсические свойства 2-этил-4-нитропиридина N-окиси. Исследования проведены на аутбредных крысах и мышах, кроликах и морских свинках. С помощью стандартных физиологических, биохимических, гематологических и морфологических показателей оценивали воздействие вещества на экспериментальных животных. Токсичность полупродукта изучали при разных способах введения вещества (пероральном, перкутанном, ингаляционном) в однократных и повторных экспериментах. Обработку полученных результатов проводили с использованием программного комплекса Statistica 10.0.

Результаты. Среднесмертельные дозы 2-этил-4-нитропиридина N-окиси для крыс-самок и мышей-самцов составили 1250 (976,6 ÷ 1600) и 430 (355,4 ÷ 520,3) мг/кг соответственно; для мышей-самок – 675 мг/кг. Вещество имеет среднюю способность к кумуляции: коэффициент кумуляции равен 4. Значимые отличия в воздействии ксенобиотика на животных разного вида и пола отсутствуют. Вещество не проявляет местного раздражающего действия на кожу, кожно-резорбтивного и аллергического эффектов, но выявлено выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. В подостром эксперименте 2-этил-4-нитропиридина N-окись оказывает токсическое действие преимущественно на систему крови. Выявлено специфическое повреждающее действие, которое выражается в дисбалансе содержания оксигемоглобина и метгемоглобина со значимым увеличением последнего. Пороговый показатель острого ингаляционного действия составляет 76,7 мг/м³. Ориентировочный безопасный уровень воздействия в воздухе рабочей зоны для вещества рассчитан на уровне 0,5 мг/м³.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением токсикологических характеристик 2-этил-4-нитропиридина N-окиси. Директивные документы по охране экспериментальных животных и общественные этические взгляды на опыты *in vivo* ограничивают количество опытов, связанных с опасностями для животных.

Заключение. Предложенный ориентировочный безопасный уровень воздействия 2-этил-4-нитропиридина N-окиси в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³ позволяет отнести ксенобиотик ко II классу опасности. В условиях соблюдения указанного норматива поглощённая работающим доза в условиях производства составит не более 5–10 мг за рабочую смену, что гарантирует безопасность для здоровья и обеспечит минимизацию риска для здоровья работающих. Сведения о токсичности 2-этил-4-нитропиридина N-окиси могут быть полезны для решения широкого спектра задач, закреплённых в контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора, гигиеническом нормировании и мониторинге, и будут способствовать предотвращению и снижению уровня заболеваний, связанных с воздействием вредных факторов производственной среды.

Ключевые слова: 2-этил-4-нитропиридина N-окись; токсичность; гигиеническое нормирование

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н., Жукова А.Г., Казицкая А.С. Токсиколого-гигиеническая оценка производного пиридина – 2-этил-4-нитропиридина N-окиси. *Гигиена и санитария*. 2022; 101(7): 809-815. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-809-815> <https://elibrary.ru/tmmcgp>

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

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

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

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 17.03.2022 / Принята к печати: 08.06.2022 / Опубликована: 31.07.2022

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Nadezhda N. Mikhailova¹, Anna G. Zhukova^{1,2},
Anastasiya S. Kazitskaya¹

Toxic and hygienic evaluation of the pyridine derivative – 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide

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

²Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute of FSBEI HE “Kemerovo State University”, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. The toxic and hygienic assessment of both the final product and intermediate synthesis products remains the key preventive measure to avoid intoxication of workers' body by industrial xenobiotics in the chemical and pharmaceutical industry and in the context of a constant increase in the range of used compounds. In recent years, nitrogen-containing heterocyclic compounds of the pyridine group have been widely used in various industries. One of these substances is the anti-tuberculosis drug ethionamide, the intermediate product in the synthesis of which is 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide.

Materials and methods. In experiments, the toxic properties of 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide were studied. The investigations were carried out on outbred rats and mice, rabbits and guinea pigs. The effect of the substance on experimental animals was assessed using standard physiological, biochemical, hematological and morphological indices. Intermediate toxicity was studied with different methods of substance administration (oral, percutaneous and inhalation) both in single and repeated experiments. The obtained results were processed using the Statistic 10.0 software package.

Results. Mean lethal doses of 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide for female rats and male mice were 1250 mg/kg (976.6÷1600.0 mg/kg) and 430 mg/kg (355.4÷520.3mg/kg), respectively; for female mice – 675 mg/kg. The ability of the substance to accumulate was average: the cumulation coefficient was 4.0. There were no significant differences in the effect of the substance on animals of different species and gender. The substance didn't show a local irritating effect on the skin, skin-resorptive and allergic effects, but a pronounced irritating effect on the mucous membranes of the eyes was revealed. In the subacute experiment, 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide showed a toxic effect mainly on the blood system. A specific damaging effect was revealed, which was expressed in an imbalance of the content of oxyhemoglobin and methemoglobin with a significant increase in the latter. The threshold index of acute inhalation effect was 76.7 mg/m³. The tentative safe exposure level in the air of the working area for the substance was calculated at the level of 0.5 mg/m³.

Limitations. The investigation is limited to the study of the toxicological characteristics of 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide. In accordance with the directive documents on the protection of experimental animals, the limited number of in vivo experiments is connected with the dangers for animals and with public ethical views on in vivo experiments.

Conclusion. The proposed tentative safe level of exposure to 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide in the air of the working area at the level of 0.5 mg/m³ makes it possible to attribute the xenobiotic to hazard class II. Under the conditions of compliance with the specified standard, the dose absorbed by the worker under the production conditions will be no more than 5–10 mg per work shift, which guarantees safety for health and minimizes the risk to the health of workers. Information on the toxicity of 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide can be useful for solving a wide range of tasks fixed in the control and supervisory activities of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, hygienic rationing and monitoring, and will contribute to the prevention and reduction of incidence rate associated with the exposure to harmful factors of the production environment.

Keywords: 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide; toxicity; hygienic rating

Compliance with ethical standards. The Local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases approved this study carried out under the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive of the European Parliament and Council of the European Union 2010/63/EU of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N., Zhukova A.G., Kazitskaya A.S. Toxic and hygienic evaluation of the pyridine derivative – 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2022; 101(7): 809-815. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-809-815> <https://elibrary.ru/tmmcgp> (in Russian)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory of the 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., <https://orcid.org/0000-0002-4797-7842>

Kazitskaya A.S., <https://orcid.org/0000-0001-8292-4810>

Contribution: Gorokhova L.G. – the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing a text; Mikhailova N.N. – editing, writing a text; Zhukova A.G. – collection of material and data processing, writing a text; Kazitskaya A.S. – collection and processing of material, statistical processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: March 17, 2022 / Accepted: June 08, 2022 / Published: July 31, 2022

Введение

Постоянный мониторинг состояния здоровья работающих в сфере химического синтеза является неотъемлемой задачей прикладной гигиены. В настоящее время подробно изучены в токсикологическом плане не более 15–20% синтезированных соединений [1, 2]. В последние годы азот-содержащие гетероциклические соединения находят всё большее применение в различных отраслях промышленности. Пиридин и его многочисленные производные используются как растворители для проведения реакций, а также в качестве катализатора. На основе веществ пиридиновой группы синтезировано множество соединений, в том числе содержащих ареновый или пиридиновый цикл, аннелированный с имидазольными, оксазольными и тиазольными фрагментами.

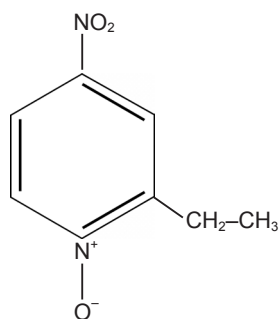
Особое место вещества группы пиридинов занимают в химико-фармацевтическом производстве, поскольку обладают высоким уровнем биологической активности и антивирусным, антиноцицептивным, противоотёчным и спазмолитическим действием [3]. Например, широко известен противотуберкулёзный препарат этионамид, в синтезе которого в том числе используют один из промежуточных продуктов пиридиновой группы – 2-этил-4-нитропиридина N-окись (ЭНОП) [4, 5]. В условиях увеличения спектра используемых соединений актуальной остаётся токсико-гигиеническая оценка не только конечного продукта, но и промежуточных продуктов его синтеза, поскольку операционные схемы даже при условии модернизации производства не всегда способны обеспечить абсолютное выполнение всех нормативных требований к условиям минимизации вредных производственных воздействий на организм работающих [6, 7].

Токсико-гигиеническая характеристика промежуточных продуктов синтеза с последующим установлением и соблюдением гигиенических нормативов содержания в воздухе производственных помещений является ключевой мерой предупреждения и снижения риска развития профессиональных интоксикаций [8–13].

Цель исследования – экспериментальное изучение токсических свойств 2-этил-4-нитропиридина N-окиси – промежуточного продукта в синтезе этионамида, лекарственного противотуберкулёзного препарата II ряда.

Материалы и методы

2-этил-4-нитропиридина N-окись ($C_7H_8N_2O_3$) – кристаллический порошок с желтоватым оттенком, хорошо растворим в горячей воде, спиртах. Структурная формула:



В исследованиях использовали серийный технический образец ЭНОП, соответствующий требованиям регламента на производство этионамида, с содержанием вещества 97,7%. Образец был предоставлен экспериментальным цехом по отработке технологии получения синтетических препаратов ОАО «Органика» (г. Новокузнецк).

В экспериментальных исследованиях использовали аутобредных белых мышей и крыс, морских свинок светлой масти и кроликов, мышей линии СВА. Условия содержания, рацион кормления, выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с требованиями Руководства Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP) (№ 708-н от 23.08.2010 г.), а также международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (Страсбург, 1986), регламентирующими использование лабораторных животных для научных целей.

Токсичность ЭНОП изучали при разных способах введения вещества (пероральном, перкутанном, ингаляционном) как в однократных, так и в повторных экспериментах в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163-80, утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 4 апреля 1980 г.).

При анализе влияния ЭНОП на физиологический и биохимический статус подопытных животных использовали результаты обследования интегральных параметров, показателей клинических и биохимических анализов крови [14–16]. Для патоморфологического заключения по стандартным методикам исследовали следующие органы экспериментальных животных: головной мозг, сердце, лёгкие, печень, почки, селезёнку, желудок, поджелудочную железу, щитовидную железу.

Оценку раздражающего действия ЭНОП на неповреждённые кожные покровы проводили в соответствии с методическими указаниями «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79, утв. заместителем Главного государственного санитарного врача СССР 1 ноября 1979 г.). Исследование ингаляционного действия на организм проводили в затравочных камерах с определением концентрации ЭНОП в воздухе спектрофото-

метрически. Использовали метод, основанный на фотометрировании жёлтых растворов ЭНОП в диметилформамиде при длине волны 364 нм. Обработку полученных числовых результатов проводили с использованием программного комплекса Statistica 10.0.

Результаты

Острая интоксикация 2-этил-4-нитропиридина N-окиси при введении *per os* в виде эмульсии на растительном масле выявила у животных следующие клинические проявления: снижение активности и подвижности, значимое понижение температуры тела (с $38,4 \pm 0,19$ до $31,3 \pm 0,61$ через 2 ч после введения вещества), нарушение дыхательного ритма, цианотические изменения кожных покровов и слизистых оболочек. У крыс и мышей наблюдались частые приступы клонико-тонических судорог. Гибель животных отмечалась в 1–7-е сутки после введения ЭНОП в желудок.

Среднесмертельные дозы (LD_{50}) 2-этил-4-нитропиридина N-окиси, определённые по методу Литчфилда и Уилкоксона (J. Litchfield and F. Wilcoxon) [17, 18], для мышей-самцов и крыс-самок составили соответственно 430 ($355,4 \div 520,3$) и 1250 ($976,6 \div 1600$) мг/кг; по методу Deichmann & Le Blanc – 675 мг/кг для мышей-самок. Эксперимент не показал значимых отличий в воздействии вещества на животных разного вида и пола: коэффициент видовых различий (КВР) составил 1,85; коэффициент половой чувствительности (КПЧ) равен 1,57.

Практически для всех нитросоединений, к которым может быть отнесён и ЭНОП, определяется специфическое проявление токсичности в виде поражения крови, в первую очередь нарушения кислородосвязывающей способности гемоглобина [19, 20]. В процессе острого эксперимента после введения ЭНОП в желудок в дозе $1/2 LD_{50}$ (625 мг/кг) в периферической крови животных определяли производные гемоглобина в процентном содержании. Отмечены достоверные нарушения в гемоглобиновом профиле крови подопытных животных: увеличение содержания метгемоглобина (опыт – $11,63 \pm 2,9$; контроль – $0,86 \pm 0,1$), уменьшение содержания оксигемоглобина (опыт – $88,25 \pm 2,9$; контроль – $99,10 \pm 0,1$), выявление сульфогемоглобина при полном отсутствии его у контрольных животных. По классификации Н.М. Василенко, данные нарушения позволяют отнести ЭНОП к веществам, обладающим специфическим повреждающим действием на кровь [21].

При введении ЭНОП у животных отсутствовали признаки резорбции через неповреждённые кожные покровы и симптомы местного раздражающего воздействия. При 20-кратных аппликациях ЭНОП на кожу хвостов крыс и 10-кратных на кожу морских свинок симптомы местного действия и общей интоксикации отсутствовали. При этом отмечено выраженное раздражающее действие на конъюнктиву глаза. Помещение в конъюнктивный карман глаза кроликов 0,05 г ЭНОП вызывало тонический блефароспазм, сопровождающийся слезотечением и отёком, гиперемию слизистой и помутнение роговицы, которые сохранялись в течение двух недель наблюдения.

Способность вещества к сенсибилизации была изучена по методу А.Д. Черноусова (воспроизведение гиперчувствительности замедленного типа) в опытах на мышах линии СВА [22]. Существенных различий в толщине лап опытных и контрольных животных не обнаружено, что характеризует ЭНОП как вещество, не обладающее аллергенными свойствами.

Коэффициент кумуляции (C_{cum}), выявленный по методике Lim R.K. и соавт., оказался равен 4, что определяет 2-этил-4-нитропиридина N-окись как ксенобиотик со средней способностью к накоплению в организме.

Изучение специфики токсического действия ЭНОП проведено в подостром 30-суточном эксперименте (введение перорально 0,1 LD_{50} 5 раз в неделю) [23, 24]. В процессе исследования не наблюдалось изменения температуры тела и

Таблица 1 / Table 1

Параметры состояния крыс при 4-недельном подостром эксперименте
Parameters of the rat state in a 4-week subacute experiment

Исследуемый показатель Parameter under the study	Срок обследования Examination period	
	14-е сутки 14 th day	28-е сутки 28 th day
<i>Интегральные параметры состояния организма крыс / Integral parameters of the rat body state</i>		
Суммационно-пороговый показатель (СПП), В Summation-threshold index, V	5.8 ± 0.41 6.0 ± 0.31	5.5 ± 0.21 5.7 ± 0.21
Ректальная температура, °С Rectal temperature, °C	38.0 ± 0.08 38.1 ± 0.08	38.4 ± 0.12 38.5 ± 0.10
Горизонтальная двигательная активность Horizontal motor activity	4.8 ± 1.03 4.6 ± 1.44	$1.8 \pm 0.45^*$ 4.3 ± 0.82
Вертикальная двигательная активность Vertical motor activity	1.9 ± 0.52 2.6 ± 0.62	1.3 ± 0.45 2.5 ± 0.52
Интегральный показатель активности Integral activity index	11.4 ± 1.03 10.9 ± 1.03	$6.0 \pm 0.90^{**}$ 10.6 ± 1.13
<i>Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical indices of blood serum</i>		
Активность АСТ, ммоль/(ч · л) Aspartate aminotransferase activity, mmol/(h · L)	1.28 ± 0.065 1.26 ± 0.067	1.23 ± 0.045 1.26 ± 0.053
Активность АЛТ, ммоль/(ч · л) Alanine aminotransferase activity, mmol/(h · L)	0.48 ± 0.035 0.50 ± 0.041	0.63 ± 0.059 0.71 ± 0.057
Белок, г/л Protein, g/L	76.2 ± 1.07 76.5 ± 0.50	77.1 ± 1.46 75.5 ± 1.19
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	$2.02 \pm 0.14^{**}$ 1.56 ± 0.05	$1.94 \pm 0.09^*$ 1.70 ± 0.06
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	6.40 ± 0.13 6.60 ± 0.18	8.31 ± 0.17 8.38 ± 0.17
Мочевина, ммоль/л Blood urea, mmol/L	$4.3 \pm 0.41^*$ 3.0 ± 0.23	$3.9 \pm 0.18^*$ 3.1 ± 0.27
<i>Исследование периферической крови / Peripheral blood checkup</i>		
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	145.8 ± 3.46 145.5 ± 3.52	150.9 ± 2.96 143.7 ± 4.26
Метгемоглобин, % Methemoglobin, %	$1.31 \pm 0.28^*$ 0.41 ± 0.18	$2.48 \pm 0.53^{**}$ 0.37 ± 0.07
Оксигемоглобин, % Oxyhemoglobin, %	$98.7 \pm 0.27^*$ 99.3 ± 0.09	$97.5 \pm 0.54^{**}$ 99.6 ± 0.074
Эритроциты, $10^{12}/л$ Erythrocytes, $10^{12}/L$	6.70 ± 0.10 6.72 ± 0.15	$7.06 \pm 0.07^*$ 6.64 ± 0.17
Ретикулоциты, % Reticulocytes, %	36.2 ± 1.36 37.0 ± 2.12	34.0 ± 2.48 36.2 ± 2.48
Лейкоциты, $10^9/л$ Leukocytes, $10^9/L$	16.6 ± 2.36 12.5 ± 1.18	14.5 ± 2.14 14.8 ± 2.49
Лейкоцитарная формула: Leukocyte formula:		
палочкоядерные нейтрофилы, % stab neutrophils, %	1.0 ± 0.25 1.4 ± 0.12	1.1 ± 0.25 1.1 ± 0.12
сегментоядерные нейтрофилы, % segmented neutrophils, %	32.7 ± 3.60 30.8 ± 4.59	34.8 ± 4.09 32.1 ± 4.58
эозинофилы, % eosinophiles, %	1.5 ± 0.62 2.2 ± 0.62	1.5 ± 0.37 1.8 ± 0.37
моноциты, % monocytes, %	4.1 ± 0.50 5.5 ± 0.62	5.3 ± 0.74 5.3 ± 0.62
лимфоциты, % lymphocytes, %	60.7 ± 4.37 60.1 ± 4.59	57.3 ± 3.72 59.7 ± 4.22

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$ (достоверные отличия от контроля); в числителе – опыт, в знаменателе – контроль.

Note: * – at $p < 0.05$, ** – at $p < 0.01$; *** – at $p < 0.001$ (reliable differences from the control); the numerator is the experience, the denominator is the control.

воздействия вещества на центральную нервную систему (ЦНС), о чём можно было судить по отсутствию изменений в суммационно-пороговом показателе (способности ЦНС суммировать подпороговые импульсы) (табл. 1). В разные сроки исследования отмечено снижение уровня горизонтальной и вертикальной двигательной активности крыс в лабиринте.

Оценка изменений в биохимическом статусе сыворотки крови не выявила достоверно значимых изменений активности аланин- и аспартаттрансаминазы – маркерных ферментов, сигнализирующих об активном цитолизе гепатоцитов вследствие патологического процесса [25, 26]. Колебаний концентрации глюкозы и общего белка в сыворотке крови в течение всей затравки не отмечено. Наблюдалось полуторакратное увеличение уровня мочевины и общего холестерина у животных, переживших отравление.

Известно, что одним из клинических признаков хронических отравлений является эритроцитоз [27]. Симптомы токсического эритроцитоза были выявлены при исследовании периферической крови в процессе затравки в виде увеличенного содержания эритроцитов и повышения уровня гемоглобина. Так как ЭНОП отнесится к нитросоединениям, было проведено исследование процентного содержания фракций гемоглобина, в результате которого обнаружены значительные изменения в крови животных, затравленных веществом: достоверно снижено процентное содержание оксигемоглобина на фоне трёхкратного увеличения содержания метгемоглобина.

Негативное воздействие ЭНОП на морфологическом уровне характеризовалось сосудистыми нарушениями в виде гиперемии и множественных мелких кровоизлияний в изучаемых внутренних органах. В печени и почках отмечена умеренно выраженная жировая дистрофия. Содержание гликогена в цитоплазме гепатоцитов было значительно меньшим по сравнению с контролем. Селезёнка имела признаки гиперплазии клеток, в красной пульпе присутствовало значительное количество железосодержащего пигмента. Селезёнка животных, затравленных ЭНОП, по сравнению с контролем увеличена в 3 раза. Коэффициент массы селезёнки в опыте составил $14,7 \pm 0,85$, в контроле – $4,2 \pm 0,31$ ($p < 0,001$).

Для определения порога острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) ЭНОП крыс подвергали однократному динамическому воздействию в течение 4 ч. Концентрации ЭНОП в воздухе ингаляционных камер составляли $36,6 \pm 4,25$; $76,7 \pm 8,01$ и $120 \pm 15,36$ мг/м³ (табл. 2).

Воздействие ЭНОП в концентрации 120 мг/м³ вызывало у животных достоверное снижение ректальной температуры на $1,5$ °С и показателя вертикальной двигательной активности в лабиринте в 3 раза, а также уменьшение количества лейкоцитов и процентного содержания оксигемогло-

Параметры состояния крыс при остром ингаляционном отравлении
Parameters of the rat state in acute inhalation poisoning

Исследуемый показатель Parameter under the study	Концентрация 2-этил-4-нитропиридина N-оксида в воздухе затравочной камеры, мг/м ³ Concentration of 2-ethyl-4-nitropyridine N-oxide in the air of the priming chamber, mg/m ³		
	120.0 ± 15.36	76.7 ± 8.01	36.6 ± 4.25
<i>Интегральные параметры состояния организма крыс / Integral parameters of the rat body state</i>			
Суммационно-пороговый показатель (СПП), В Summation-threshold index, V	6.1 ± 0.31 6.3 ± 0.11	7.0 ± 0.31 7.0 ± 0.31	6.9 ± 0.21 6.7 ± 0.34
Ректальная температура, °С Rectal temperature, °C	36.9 ± 0.49** 38.4 ± 0.11	37.1 ± 0.29* 38.0 ± 0.16	37.9 ± 0.14 38.1 ± 0.16
Горизонтальная двигательная активность Horizontal motor activity	6.6 ± 0.72 6.6 ± 0.82	4.2 ± 0.82 4.3 ± 0.52	5.5 ± 1.24 6.2 ± 1.46
Вертикальная двигательная активность Vertical motor activity	1.4 ± 0.41** 4.1 ± 0.82	2.5 ± 0.62 3.2 ± 0.82	2.3 ± 0.62 3.1 ± 0.78
Интегральный показатель активности Integral activity index	12.5 ± 1.03 12.6 ± 0.93	10.1 ± 1.24 12.4 ± 0.93	12.7 ± 0.62 13.0 ± 0.78
Частота дыхания, ед./мин Respiratory rate, units/min	138.1 ± 7.93 141.6 ± 12.88	127.8 ± 9.78 136.3 ± 11.33	144.1 ± 9.37 149.0 ± 9.27
<i>Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical indices of blood serum</i>			
Активность АСТ, ммоль/(ч · л) Aspartate aminotransferase activity, mmol/(h · L)	0.80 ± 0.017 0.79 ± 0.034	0.83 ± 0.031 0.84 ± 0.038	1.22 ± 0.044 1.25 ± 0.054
Активность АЛТ, ммоль/(ч · л) Alanine aminotransferase activity, mmol/(h · L)	0.69 ± 0.012 0.70 ± 0.038	0.67 ± 0.042 0.69 ± 0.036	0.83 ± 0.058 0.75 ± 0.059
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	2.28 ± 0.18 2.32 ± 0.12	2.06 ± 0.11 2.00 ± 0.11	1.80 ± 0.22 2.12 ± 0.10
Мочевина, ммоль/л Blood urea, mmol/L	4.72 ± 0.25 4.77 ± 0.22	5.15 ± 0.34 5.00 ± 0.17	5.90 ± 0.33 6.60 ± 0.47
<i>Исследование периферической крови / Peripheral blood checkup</i>			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	148.6 ± 2.21* 141.4 ± 2.52	145.7 ± 2.62 142.9 ± 4.03	142.7 ± 3.52 145.9 ± 3.62
Метгемоглобин, % Methemoglobin, %	1.60 ± 0.037*** 0.84 ± 0.088	1.40 ± 0.17** 0.56 ± 0.08	1.11 ± 0.12 0.80 ± 0.15
Оксигемоглобин, % Oxyhemoglobin, %	98.39 ± 0.028** 98.82 ± 0.084	98.60 ± 0.16** 99.43 ± 0.08	98.89 ± 0.12 99.20 ± 0.15
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	6.71 ± 0.08 6.63 ± 0.13	6.70 ± 0.10 6.46 ± 0.15	6.63 ± 0.14 6.59 ± 0.16
Ретикулоциты, ‰ Reticulocytes, ‰	39.7 ± 2.89 41.0 ± 2.66	44.5 ± 3.76 48.0 ± 4.12	—
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	7.8 ± 0.64** 11.0 ± 0.89	13.0 ± 1.36 12.6 ± 1.72	11.9 ± 0.86 12.5 ± 1.13

бина на фоне значимого увеличения метгемоглобина в периферической крови, что позволяет позиционировать данную концентрацию как действующую. При ингаляции ЭНОП в концентрации 76,7 мг/м³ у животных отмечено достоверное изменение нескольких параметров: снижение температуры тела и содержания оксигемоглобина, увеличение содержания метгемоглобина, что позволяет расценивать её как вероятно близкую к пороговой (Lim_{ac}). Недействующей признана концентрация 2-этил-4-нитропиридина N-оксида 36,6 мг/м³, при которой ни по одному из показателей не выявлено изменений.

При определении ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) были использованы для расчёта уравнения 9–11 «Методических указаний по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (МУ 3936-85) с учётом полученных среднесмертельных доз, коэффициента кумуляции и порога острого ингаляционного действия. Дополнительные расчёты были проведены по формулам для органических нитро- и аминоксоединений ряда бензола

(уравнения 61–62) и гетероциклических соединений (уравнение 68). Среднее значение величины для ЭНОП рассчитано на уровне 0,58 мг/м³.

Обсуждение

В открытой печати, российской и зарубежной, информация о токсичности 2-этил-4-нитропиридина N-оксида отсутствует, как и гигиенические нормативы для вещества [28].

Исследование ограничено изучением токсикологических характеристик 2-этил-4-нитропиридина N-оксида. Директивные документы по охране экспериментальных животных и общественные этические взгляды на опыты *in vivo* ограничивают количество опытов, связанных с опасностями для животных.

По величинам ЛД₅₀ 2-этил-4-нитропиридина N-оксид находится в классе умеренно опасных веществ (III класс опасности). Выявлено выраженное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз при отсутствии воздействия

на кожные покровы и способности к резорбции через них. Способность к кумуляции в организме средняя. Основной клинический симптом при попадании в организм любыми путями – выраженная метгемоглобинемия.

ЭНОП по химическому строению, характеру действия и параметрам токсикометрии близок к другим изученным производным пиридина, таким как 2-аминопиридин, 2-винилпиридин и 2-метил-5-этилпиридин, для которых определены ОБУВ и ПДК в воздухе рабочей зоны на уровне 0,2; 0,5 и 2 мг/м³ соответственно [29]. При этом все три вещества в отличие от исследуемого ксенобиотика проявляют выраженное раздражающее действие на кожу и обладают способностью к кожной резорбции. Полученные нами результаты позволяют предложить ОБУВ 2-этил-4-нитропиридина N-окиси для воздуха рабочей зоны 0,5 мг/м³ с учётом преимущественного агрегатного состояния вещества в виде аэрозоля.

Заключение

Предложенный ОБУВ ЭНОП в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³ позволяет отнести ксенобиотик ко II классу опасности. В условиях соблюдения указанного норматива поглощённая работающими доза в условиях производства составит не более 5–10 мг за рабочую смену, что гарантирует безопасность для здоровья и обеспечит минимизацию риска для здоровья. Сведения о токсичности 2-этил-4-нитропиридина N-окиси могут быть полезны для решения широкого спектра задач, закреплённых в контрольно-надзорной деятельности Роспотребнадзора, гигиеническом нормировании и мониторинге, и будут способствовать предотвращению и снижению уровня заболеваемости, связанной с вредными факторами производственной среды.

Литература

1. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707>
2. Рахманин Ю.А. Концептуальные и методологические аспекты гигиены как основы развития профилактического здравоохранения. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; (1): 57–78.
3. Полушина А.В. Синтез S,N-гетероциклических соединений на основе аминотропиридинов и нитроанилинов. М.; 2007.
4. Белогорцев Д.А., Бат Н.М. Результаты анализа организации обеспечения противотуберкулезными лекарственными препаратами на региональном фармацевтическом рынке. *Современная организация лекарственного обеспечения*. 2019; (2): 9–11. <https://doi.org/10.30809/solo.2.2019.1>
5. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesselting A.C., Schaaf H.S. A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016; 97: 126–36. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.09.007>
6. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действия ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015; (9): 4–10.
7. Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 38–42. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42>
8. Мешакова Н.М., Шахметов С.Ф., Дьякович М.П. Совершенствование методических подходов к оценке риска нарушений здоровья у работающих при воздействии химического фактора. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(3): 270–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274>
9. Попова А.Ю., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Мишина А.Л., Ярушин С.В. Современные вопросы оценки и управления риском для здоровья. *Гигиена и санитария*. 2017; 96(12): 1125–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129>
10. Бухтияров И.В., Денисов Э.И., Лагутина Г.Н., Пфаф В.Ф., Чесалин П.В., Степанян И.В. Критерии и алгоритмы установления связи нарушения здоровья с работой. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (8): 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12>
11. Рахманин Ю.А., Синицына О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методологических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2013; 92(5): 4–10.
12. Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р., Шафран Л.М. Элементы системного подхода в гигиеническом нормировании ксенобиотиков. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(3): 311–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315>
13. Русаков Н.В. Методологические проблемы неинфекционной эпидемиологии и гигиены при химическом загрязнении окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 797–800. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-9-797-800>
14. Навакаткиян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс. *Гигиена и санитария*. 1988; 67(2): 60–2.
15. Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52>
16. Гуськова Т.А., Хохлов А.Л., Романов Б.К., Аляутдин Р.Н., Синицына О.А., Спешилова С.А. и др. *Безопасность лекарств: от доклиники к клинике*. М.: Ярославль: Фототайф; 2018.
17. Лелешко П.Н., Соболев Ю.А., Бондаренко Л.М., Богданов Р.В., Афонин В.Ю. О токсичности золедроновой кислоты в остром и хроническом эксперименте. *Здоровье и окружающая среда*. 2019; (29): 127–32.
18. Истомин А.В., Румянцев Л.А., Ветрова О.В., Михайлов И.Г. Изучение токсического действия нового агрохимиката. *Токсикологический вестник*. 2017; (3): 54–7. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-54-57>
19. Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Уланова Е.В., Корсакова Т.Г. К вопросу о токсическом воздействии сульфат м-броманилина на систему крови. *Медицина труда и промышленная экология*. 2021; 61(3): 187–90. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-187-190>
20. Абрашева М.В., Андреева А.И., Виноградова О.Е., Викторovich Н.Н. Эритроцитарный гемоглобин: виды, значения, альтернативные и дополнительные функции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2021; (7): 7–11. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13240>
21. Василенко Н.М. *Токсикология ароматических аминов и нитросоединений бензольного ряда – продуктов анилинокрасочной промышленности*. Киев; 1980.
22. *Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: Методические указания*. М.; 1997.
23. Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 1–23.
24. 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.
25. 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.
26. Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. В кн.: *Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 60-летию ФГБУ СКФНЦК ФМБА России*. Ессентуки; 2017: 158–70.
27. Тимашева Г.В., Масыгутова Л.М., Валеева Э.Т., Репина Э.Ф. Информативные изменения показателей гомеостаза для оценки индивидуального риска адаптационных нарушений у работников химической промышленности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; (1): 29–33. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-29-33>
28. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 570528, 2-Ethyl-4-nitropyridine 1-oxide. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Ethyl-4-nitropyridine-1-oxide>
29. Цариченко Г.В., Рындина С.Е., Неугодова О.П. *Токсикологические свойства веществ, использующихся в химико-фармацевтической промышленности*. М.; 1985.

References

1. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(8): 701–7. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707> (in Russian)
2. Rakhmanin Yu.A. Conceptual and methodological aspects of hygiene as the basis for the development of preventive health care. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; (1): 57–78. (in Russian)
3. Polushina A.V. *Synthesis of S,N-Heterocyclic Compounds Based on Aminotropyridines and Nitroanilines [Синтез S,N-гетероциклических соединений на основе аминотропиридинов и нитроанилинов]*. Moscow; 2007. (in Russian)
4. Belogortsev D.A., Bat N.M. The results of the analysis of the organization of the provision of anti-tuberculosis drugs on the regional pharmaceutical market. *Sovremennaya organizatsiya lekarstvennogo obespecheniya*. 2019; (2): 9–11. <https://doi.org/10.30809/solo.2.2019.1> (in Russian)

Original article

5. Thee S., Garcia-Prats A.J., Donald P.R., Hesselting A.C., Schaaf H.S. A review of the use of ethionamide and prothionamide in childhood tuberculosis. *Tuberculosis*. 2016; 97: 126–36. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2015.09.007>
6. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 4–10. (in Russian)
7. 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. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-6-38-42> (in Russian)
8. Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., D'yakovich M.P. The improvement of methodical approaches to the health risk assessment in workers exposed to the chemical factor. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(3): 270–4. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274> (in Russian)
9. Popova A.Yu., Gurvich V.B., Kuz'min S.V., Mishina A.L., Yarushin S.V. Modern issues of the health risk assessment and management. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2017; 96(12): 1125–9. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129> (in Russian)
10. Bukhtiyarov I.V., Denisov E.L., Lagutina G.N., Pfaf V.F., Chesalin P.V., Stepanyan I.V. Criteria and algorithms of work-relatedness assessment of workers' health disorders. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (8): 4–12. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-8-4-12> (in Russian)
11. Rakhmanin Yu.A., Sinitsyna O.O. Status and actualization of tasks to improve the scientific-methodological and regulatory frameworks in the field of human ecology and environmental hygiene. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2013; 92(5): 4–10. (in Russian)
12. Shtabskiy B.M., Gzhegotskiy M.R., Shafran L.M. Elements of a systematic approach to hygienic regulation of xenobiotics. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(3): 311–5. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315> (in Russian)
13. Rusakov N.V. Methodological problems of noninfectious epidemiology and hygiene under chemical pollution of the environment. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2016; 95(9): 797–800. <https://doi.org/10.18821/0016-9900-2016-95-9-797-800> (in Russian)
14. Navakatikyan M.A., Platonov L.A. Labyrinth for the study on motor activity of white rats. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 1988; 67(2): 60–2. (in Russian)
15. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46–52. <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2017-7-46-52> (in Russian)
16. Guskova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Sinitsina O.A., Speshilova S.A., et al. *Drug Safety: From pre-Clinic to Clinic [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike]*. Moscow-Yaroslavl': Fotolayf; 2018. (in Russian)
17. Lepeshko P.N., Sobol' Yu.A., Bondarenko L.M., Bogdanov R.V., Afonin V.Yu. About the toxicity of zoledronic acid in acute and chronic experiment. *Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda*. 2019; (29): 127–32. (in Russian)
18. Istomin A.V., Rummyantseva L.A., Vetrova O.V., Mikhaylov I.G. Study of the new fertilizer toxicity. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2017; (3): 54–7. <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2017-3-54-57> (in Russian)
19. 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. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2021; 61(3): 187–90. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-3-187-190> (in Russian)
20. Abrasheva M.V., Andreeva A.I., Vinogradova O.E., Viktorovich N.N. Red blood cell hemoglobin: types, values, alternative and additional functions. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2021; (7): 7–11. <https://doi.org/10.17513/mjpf.13240> (in Russian)
21. Vasilenko N.M. *Toxicology of Aromatic Amines and Nitro Compounds of the Benzene Series – Products of the Aniline-Dye Industry [Toksikologiya aromaticheskikh aminov i nitrosoedineniy benzo'l'nogo ryada – produktov anilinkrasochnoy promyshlennosti]*. Kiev; 1980. (in Russian)
22. *Requirements for the Organization of Experimental Studies to Substantiate the Maximum Permissible Concentrations of Industrial Chemical Allergens in the Air of the Working Area and Atmosphere: Methodological Guidelines [Trebovaniya k postanovke eksperimental'nykh issledovaniy po obosnovaniyu predel'no dopustimyykh kontsentratsiy promyshlennykh khimicheskikh allergenov v vozdukhke rabochey zony i atmosfery: Metodicheskie ukazaniya]*. Moscow; 1997. (in Russian)
23. Karkishchenko N.N. Classic and alternative models in drug toxicology. *Biomeditsina*. 2006; (4): 1–23. (in Russian)
24. 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)
25. 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. *Ekspertimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96–100. (in Russian)
26. Galatenko A.G. Modeling of toxic liver damage in small laboratory animals. In: *Modern Aspects of Sanatorium and Resort Treatment and Rehabilitation at the Stages of Rendering of Medical Aid to Children and Adult Population: Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference Dedicated to the 60th Anniversary of Federal State Institution «The North Caucasus Federal Scientific and Clinical Center» of Federal Medical and Biological Agency of Russia [Sovremennyye aspekty sanatorno-kurortnogo lecheniya i reabilitatsii na etapakh okazaniya meditsinskoy pomoshchi detskomu i vzrosloму naseleniyu: Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 60-letiyu FGBU SKFNKTs FMBA Rossii]*. Essentuki; 2017: 158–70. (in Russian)
27. Timasheva G.V., Masyagutova L.M., Valeeva E.T., Repina E.F. Informative changes in indicators of homeostasis to the assessment of individual risk adaptation disorders in workers of the chemical industry. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2019; (1): 29–33. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-1-29-33> (in Russian)
28. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 570528, 2-Ethyl-4-nitropyridine 1-oxide. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2-Ethyl-4-nitropyridine-1-oxide>
29. Tsarichenko G.V., Ryndina S.E., Neugodova O.P. *Toxicological Properties of Substances Used in the Chemical and Pharmaceutical Industry [Toksikologicheskie svoystva veshchestv, ispol'zuyushchikhsya v khimiko-farmatsevticheskoy promyshlennosti]*. Moscow; 1985. (in Russian)