

Kucheriavchenko M. O. Експертна прогностична оцінка параметрів токсичності і класу безпечності лапроксидів = Experts estimate parameters predictive of toxicity and safety class laproxides. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(6):587-598. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.56729> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3647>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).  
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.05.2016. Revised 25.06.2016. Accepted: 28.06.2016.

УДК: 616-099-092.9:543.395

## ЕКСПЕРТНА ПРОГНОСТИЧНА ОЦІНКА ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ І КЛАСУ БЕЗПЕЧНОСТІ ЛАПРОКСИДІВ

**М. О. Кучерявченко**

**Харківський національний медичний університет, Україна**

### **Реферат**

Проведено обґрунтування експертної прогностичної токсикологічної характеристики нової групи речовин промисловості органічного синтезу – лапроксидів і класу їх безпечності для теплокровних тварин. Дослідженню піддавались лапроксиди з регламентованими фізико-хімічними властивостями: тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу молекулярної маси 300 (Л-303), молекулярної маси 500 (Л-503), молекулярної маси 700 (Л-703) і олігоефірмоноепоксид молекулярної маси 500 (Л-512). Результати дослідження свідчать, що лапроксиди марок Л-303, Л-503, Л-703 відносяться до малотоксичних сполук, що мають відповідно середньолетальні дози для щурів та мишей 5,75 і 5,63; 8,5 і 7,8; 8,1 і 7,2 г/кг маси тварин. Середньолетальна доза лапроксиду Л-512 26,7 і 23,6 г/кг, відповідно, для щурів та мишей, вказує на практичну нетоксичність даного ксенобіотика. Всі марки лапроксидів не володіють видовою і статевою чутливістю та відносяться до слабокумулятивних сполук. Морфологічні дані вказують, що гостра токсифікація тварин епоксидвмісними олігоефірами порушує гемодинаміку переважно в головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці і викликає паренхіматозну дистрофію, що є важливою ознакою для прогнозування тривалої підгострої токсифікації. З урахуванням ДЛ<sub>50</sub>, Кк, ЕТ<sub>50</sub> лапроксиди відносяться до IV класу безпечності.

**Ключові слова: ксенобіотики, олігоефіри, середньолетальні дози, кумулятивність.**

## **EXPERTS ESTIMATE PARAMETERS PREDICTIVE OF TOXICITY AND SAFETY CLASS LAPROXIDES**

**M. O. Kucheriavchenko**

**Kharkov National Medical University, Ukraine**

### **Abstract**

A substantiation expert predictive toxicological properties of the new materials industry chemicals - laproxides and safety for their class of warm-blooded animals. Research exposed laproxides of regulated physicochemical properties: triglycidyl ether of polyoxypropylene triol with molecular mass 300 (L-303), molecular mass 500 (L-503), molecular mass 700 (L-703) and olygo ether mono epoxide with molecular mass 500 (L-512). Doses of xenobiotics were selected so as to determine the lethal effects range  $DL_0 - DL_{16} - DL_{50} - DL_{84} - DL_{100}$ . The experiment was conducted on white rats, mice and guinea pigs. Xenobiotics oral route using a metal probe introduced into the stomach. Observation of the animals was carried out 15 days. Recorded the time of death and the total amount of injected xenobiotics. Evaluation of the results is based on the average effective time of death of animals. The dead and the surviving animals were subjected to pathological autopsy. Cumulation studied on white rats by the method of Lim et al. To determine the cumulation first 4 day animals received 0.1  $DL_{50}$  following 4 days - on 0,15  $DL_{50}$  and so up to 24 days, enhancing every 4 days dose 1.5 times. The degree of cumulation is determined by the level coefficient cumulation (Cc). Results of the study indicate that laproxides L-303, L-503, L-703 belonging to the low-toxic compounds in accordance with the average lethal dose for rats and mice, 5.75 and 5.63; 8.5 and 7.8; 8.1 and 7.2 g/kg of animals. Average lethal dose laproxide L-512, 26.7 and 23.6 g/kg, respectively, for rats and mice indicates practical non-toxic

xenobiotics. All brands of laproxides have not specific and gender sensitive and related to cumulative poorly compounds. Morphological data indicate that acute intoxication animals containing epoxide oligo ethers violates hemodynamic mainly in the brain, liver, kidney, spleen, heart. Xenobiotics causing parenchymatous dystrophy, which is an important feature for predicting prolonged subacute intoxication. Given the DL50, Cc and effective time Laproxides belong to class IV safety.

**Keywords: xenobiotics, olygo ether, medium lethal dose, cumulativeness.**

### **Реферат**

Проведено обґрунтування експертної прогностичної токсикологічної характеристики нової групи речовин промисловості органічного синтезу – лапроксидів і класу їх безпечності для теплокровних тварин. Дослідженню піддавалися лапроксиди з регламентованими фізико-хімічними властивостями: тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу молекулярної маси 300 (Л-303), молекулярної маси 500 (Л-503), молекулярної маси 700 (Л-703) і олігоефірмоноепоксид молекулярної маси 500 (Л-512). Дози ксенобіотиків вибиралися таким чином, щоб визначити летальні ефекти в інтервалі ДЛ<sub>0</sub> - ДЛ<sub>16</sub> - ДЛ<sub>50</sub> - ДЛ<sub>84</sub> - ДЛ<sub>100</sub>. Експеримент було проведено на білих щурах, мишах та морських свинках. Ксенобіотики пероральним шляхом за допомогою металевого зонду вводилися у шлунок. Спостереження за тваринами велось 15 днів. Реєструвався час загибелі і сумарна кількість введеного ксенобіотика. Оцінка результатів проводилася на основі середньооефективного часу загибелі тварин. Загиблих і виживших тварин піддавали патоморфологічному розтину. Кумуляція вивчалася на білих щурах по методу Lim et al. Для її визначення перші 4 дня тварини отримували по 0,1 ДЛ<sub>50</sub>, наступні 4 дня – по 0,15 ДЛ<sub>50</sub> і так до 24 днів, підвищуючі через кожні 4 дня дозу у 1,5 рази. Ступінь кумуляції визначалася по рівню коефіцієнта кумуляції (Кк): надкумулятивні речовини – Кк < 1; виразно кумулятивні – Кк від 1 до 3; помірно кумулятивні – Кк від 3 до 5; слабо кумулятивні – Кк > 5. Результати дослідження свідчать, що лапроксиди марок Л-303, Л-503, Л-703 відносяться до малотоксичних сполук, що мають відповідно середньолетальні дози для щурів та мишей 5,75 і 5,63; 8,5

і 7,8; 8,1 і 7,2 г/кг маси тварин. Середньолетальна доза лапроксиду Л-512 26,7 і 23,6 г/кг, відповідно, для щурів та мишей, вказує на практичну нетоксичність даного ксенобіотика. Всі марки лапроксидів не володіють видовою і статевою чутливістю та відносяться до слабокумулятивних сполук. Морфологічні дані вказують, що гостра токсифікація тварин епоксидвмісними олігоефірами порушує гемодинаміку переважно в головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці і викликає паренхіматозну дистрофію, що є важливою ознакою для прогнозування тривалої підгострої токсифікації. З урахуванням ДЛ<sub>50</sub>, Кк, ЕТ<sub>50</sub> лапроксиди відносяться до IV класу безпечності.

**Ключові слова:** ксенобіотики, олігоефіри, середньолетальні дози, кумулятивність.

Антропогенна діяльність людини на сучасному етапі розвитку науки і техніки привела до появи в біосфері великої маси хімічних токсичних речовин, яким властивий широкий спектр біологічної активності. Виник значний розрив між високою здатністю сучасної цивілізації створювати новий хімічний потенціал планети і обмеженими можливостями суспільства, біосфери в цілому сприйняти дію цього потенціалу з достатньою ефективністю і без серйозних наслідків [1, 2, 3, 4, 5]. Наразі склалася така ситуація, коли вплив комбінації різних ксенобіотиків на організм людини і об'єкти навколишнього середовища складно спрогнозувати [6, 7, 8]. Безконтрольне використання хімічних сполук може мати невиправні наслідки для фауни і флори. Існують багаточисельні приклади інтенсивного забруднення виробничих територій, цехів, водоймищ і ґрунту, які свідчать про шкоду, яка може бути завдана здоров'ю населення і пригніченню загальної популяційної резистентності до шкідливих антропогенних факторів [9, 10, 11, 12]. Стрімкий розвиток хімічної, нафтопереробної, фармацевтичної, металургійної, машинобудівельної, електрохімічної промисловості, інтенсифікація хімізації сільського господарства та використання у побуті великого асортименту хімічних засобів створюють загрозу глобального забруднення навколишнього середовища хімічними сполуками.

Проте, патофізіологічні механізми дії багатьох груп і класів хімічних сполук (пестицидів, гербіцидів, простих і складних ефірів, вуглеводородів, детергентів, окислювачів, макроциклічних ефірів) залишаються недостатньо вивченими [13, 14, 15]. Це в повній мірі відноситься і до нової групи хімічних сполук – лапроксидам, які займають по об'єму продукції, що випускають на їх основі, друге місце в світі після поверхнево-активних речовин.

**Мета роботи:** обґрунтування експертної прогностичної токсикологічної характеристики нової групи речовин промисловості органічного синтезу – лапроксидів і класу їх безпечності для теплокровних тварин.

#### **Матеріали і методи дослідження**

Вибір нової групи „Лапроксидів” було обґрунтовано необхідністю отримання прогностичної характеристики потенційної безпечності для теплокровних тварин. Лапроксида відносяться до класу простих поліефірів, які в своїй хімічній структурі вміщують епоксидну групу. Дослідженню піддавалися лапроксида з регламентованими фізико-хімічними властивостями: тригліцидиловий ефір поліоксипропілентріолу молекулярної маси 300 (Л-303), молекулярної маси 500 (Л-503), молекулярної маси 700 (Л-703) і олігоефірмоноепоксид молекулярної маси 500 (Л-512). По агрегатному стану лапроксида в'язкі рідини, добре розчинні в ефірі, спиртах, бензолі, толуолі. У воді вони утворюють стійкі емульсії. Першочерговим завданням токсикологічних досліджень було визначення параметрів токсичності.

Експерименти на білих щурах популяції Вістар і мишах були проведені по методу В. Behrens, L. Schlosser [16, 17]. Дози вибиралися таким чином, щоб визначити летальні ефекти в інтервалі ДЛ<sub>0</sub> - ДЛ<sub>16</sub> - ДЛ<sub>50</sub> - ДЛ<sub>84</sub> - ДЛ<sub>100</sub>. Розрахунки середньо-летальної дози (ДЛ<sub>50</sub>) виконувалися по Керберу і Беренсу-Шлоссеру. На морських свинках експерименти проводилися по методу Дейхмана і Ле Бланка. При постановці експерименту враховувалися методичні вказівки О.М. Єлізарової [17], Г.М. Красовського [16, 18].

Ксенобіотики пероральним шляхом за допомогою металевого зонду вводилися у шлунок. Спостереження за тваринами велось 15 днів. Реєструвався час загибелі і сумарна кількість введеного ксенобіотика. Оцінка результатів проводилася на основі середньо-ефективного часу загибелі тварин. Загиблих і виживших тварин піддавали патоморфологічному розтину. В досліді було використано 170 білих щурів масою 180-200 г; 169 мишей масою 23-26 г; 32 морські свинки масою 360-380 г.

Хронічна токсифікація тісно поєднана з кумуляцією хімічних сполук в організмі, або з визваними структурно-метаболическими змінами. Кумуляція вивчалася на білих щурах по методу Lim et al. [19]. Для її визначення перші 4 дні тварини отримували по 0,1 ДЛ<sub>50</sub>, наступні 4 дні – по 0,15 ДЛ<sub>50</sub> і так до 24 днів, підвищуючі через кожні 4 дні дозу у 1,5 рази. Ступінь кумуляції визначалася відповідно класифікації М.І. Медведя по рівню коефіцієнта кумуляції (Кк): надкумулятивні речовини – Кк < 1; виразно кумулятивні – Кк від 1 до 3; помірно кумулятивні – Кк від 3 до 5; слабо кумулятивні – Кк > 5.

Статистичне опрацювання отриманих результатів виконувалося по медичним вказівкам Г.М. Красовського, Б.Й. Штабського [16, 20].

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Гострий токсикологічний експеримент є початковим етапом для всіх наступних медико-біологічних досліджень. Експерименти на білих щурах, мишах, морських свинках показали, що в умовах гострої токсифікації тварин лапроксидами, клінічна картина отруєння була однотипною. Після гострої дії ксенобіотиків, тварини залишалися спокійними, приймали їжу, зовнішнім виглядом не відрізнялися від контрольної групи. Через 3-5 годин вони ставали пригніченими, скупчувалися у групу, приймали бокове положення, шкірні покриви набували ціанотичності. Реакція на звукові і больові подразники знижувалася, а після 10 годин токсифікації ксенобіотиками тварини переставали реагувати на будь які подразники, дихання ставало тяжким і поступово пригнічувалося до повної зупинки. Тварини, що були токсифіковані Л-303, Л-503 і Л-703 гинули у першу добу через 10-16 годин (середньоєфективний термін загибелі тварин (ЕТ<sub>50</sub>) був менше 17 годин), а токсифіковані Л-512 – на протязі 38-43 годин, при ЕТ<sub>50</sub> 43,9 та 38,2 години, відповідно для щурів та мишей.

Параметри токсичності дозволили встановити потенційну безпечність лапроксидів і віднести їх до слаботоксичних сполук, що не володіють кумулятивними властивостями – 4 клас безпечності (табл.), та не володіють видовою і статевою чутливістю. Необхідно відмітити, що найбільш токсичним в умовах гострого експерименту виявився лапроксид Л-303, а найменш токсичним Л-512. На морських свинках середньолетальні дози були близькими до тих, що встановлені для щурів та мишей. Приймаючи до уваги значення ДЛ<sub>50</sub> для трьох видів тварин, згідно класифікації С.Д. Заугольнікова і співавт., лапроксидами можна віднести до малотоксичних сполук.

На 15 день спостереження, як загиблі, так і виживші тварини піддавалися патоморфологічному дослідженню. Зміни у внутрішніх органах були однотипні і найбільш виражені під впливом лапроксиду Л-303.

Таблиця

Параметри токсичності лапроксидів

Ксено-біотик	Вид тварин	ДЛ <sub>0</sub>	ДЛ <sub>16</sub>	ДЛ <sub>50</sub>	ДЛ <sub>84</sub>	ДЛ <sub>100</sub>	ЕТ <sub>50</sub>	Кк	Клас безпечності
Л-303	щури	4,0	4,87	5,75	6,34	7,0	14,2	7,6	IV
	миші	4,0	4,81	5,63	6,32	7,0	12,4	-	
	свинки	4,0	-	6,0	-	10,0	12,7	-	
Л-503	щури	7,0	7,80	8,5	9,28	10,0	15,8	7,9	IV
	миші	6,0	6,90	7,8	8,9	10,0	12,7	-	
	свинки	6,0	-	8,0	-	10,0	14,3	-	
Л-703	щури	6,0	7,20	8,10	9,05	10,0	14,6	8,9	IV
	миші	5,0	6,10	7,20	8,6	10,0	16,4	-	
	свинки	6,0	-	8,0	-	10,0	15,8	-	
Л-512	щури	20,0	23,35	26,7	30,85	35,0	43,9	9,28	IV
	миші	18,0	20,50	23,6	26,7	30,0	38,2	-	
	свинки	20,0	-	27,0	-	35,0	40,5	-	

Примітка: ДЛ<sub>0</sub> – загибелі немає; ДЛ<sub>16</sub> – загибель 16%; ДЛ<sub>50</sub> – загибель 50%; ДЛ<sub>84</sub> – загибель 84%; ДЛ<sub>100</sub> – загибель 100%.

Шлунок і кишечник: повнокров'я, набряк підслизового шару. Печінка: різке повнокров'я судин, розширення простору Діссе, помірно виражена зерниста дистрофія гепатоцитів і гіперплазія клітин Високовича-Купфера. Селезінка: повнокров'я червоної пульпи, редукція лімфоїдних фолікулів, в окремих випадках їх гіперплазія. Головний мозок: повнокров'я судин оболонки і речовини мозку, перичелюлярний і периваскулярний набряк, стаз в капілярах. Нирки: повнокров'я судин, нерізко виражена зерниста дистрофія епітелію звитих каналців. Серце: помірне повнокров'я, вогнищева паренхіматозна дистрофія міокарда. Легені: помірне повнокров'я.

**Висновки:**

1. Результати дослідження свідчать, що лапроксиди марок Л-303, Л-503, Л-703 відносяться до малотоксичних сполук, що мають відповідно середньолетальні дози для щурів та мишей 5,75 і 5,63; 8,5 і 7,8; 8,1 і 7,2 г/кг маси тварин.

2. Середньолетальна доза лапроксиду Л-512 26,7 і 23,6 г/кг, відповідно, для щурів та мишей, вказує на практичну нетоксичність даного ксенобіотика.

3. Всі марки лапроксидів не володіють видовою і статевою чутливістю та відносяться до слабокумулятивних сполук при Кк в усіх випадках більше 5.

4. Морфологічні дані вказують, що гостра токсифікація тварин епоксидвмісними олігоефірами порушує гемодинаміку переважно в головному мозку, печінці, нирках, селезінці, серці і викликає паренхіматозну дистрофію, що є важливою ознакою для прогнозування тривалої підгострої токсифікації.

5. З урахуванням ДЛ<sub>50</sub>, Кк, ЕТ<sub>50</sub> лапроксида відносяться до IV класу безпечності.

#### **Бібліографічні посилання**

1. Abhishek Kumar Awasthi, Xianlai Zeng, Jinhui Li. Environmental pollution of electronic waste recycling in India: A critical review. // Environmental pollution. 2016. Vol. 211. P. 259-270. [doi:10.1016/j.envpol.2015.11.027](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.027)

2. Quentin M. Tenailleau, Frédéric Mauny, Daniel Joly, Stéphane François, Nadine Bernard. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of “neighborhood” impact exposure assessment? // Environmental pollution. 2015. Vol. 206. P. 437-448. [doi:10.1016/j.envpol.2015.07.021](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.07.021)

3. Francesco Visioli. Xenobiotics and human health: A new view of their pharmacological and nutritional role. // PharmaNutrition. 2015. Vol. 3. Issue 2. P. 60-64. [doi:10.1016/j.phanu.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.04.001)

4. Martin Kohlmeier. Xenobiotics // Nutrient Metabolism (Second Edition), 2015, P. 95-110. [doi:10.1016/B978-0-12-387784-0.00004-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387784-0.00004-3)

5. Mingming Ma, Shouyun Hu, Liwan Cao, Erwin Appel, Longsheng Wang. Atmospheric pollution history at Linfen (China) uncovered by magnetic and chemical parameters of sediments from a water reservoir. // Environmental pollution. 2015. Vol. 204. P. 161-172. [doi:10.1016/j.envpol.2015.04.028](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.04.028)

6. Miguel A. Sogorb, Jorge Estévez, Eugenio Vilanova. Biomarkers in biomonitoring of xenobiotics // Biomarkers in Toxicology, 2014, P. 965-973. [doi:10.1016/B978-0-12-404630-6.00057-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00057-9)



7. François Gagné. Xenobiotic Biotransformation // Biochemical Ecotoxicology, 2014, P. 117-130. [doi:10.1016/B978-0-12-411604-7.00007-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411604-7.00007-6)
8. Edward Croom. Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. // Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2012. Vol. 112. P. 31-88. [doi:10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9)
9. Daniela Fecht, Paul Fischer, Léa Fortunato, Gerard Hoek, Kees de Hoogh, Marten Marra, Hanneke Kruize, Danielle Vienneau, Rob Beelen, Anna Hansell. Associations between air pollution and socioeconomic characteristics, ethnicity and age profile of neighbourhoods in England and the Netherlands. // Environmental pollution. 2015. Vol. 198. P. 201-210. [doi:10.1016/j.envpol.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.12.014)
10. Nathan B. Menke, Steven J. Walsh, Andrew M. King. Cardiotoxicodynamics: Toxicity of Cardiovascular Xenobiotics. // Emergency Medicine Clinics of North America. 2015. Vol. 33. Issue 3. P. 563-595. [doi:10.1016/j.emc.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.007)
11. Li Li, Guo-Zhen Lin, Hua-Zhang Liu, Yuming Guo, Chun-Quan Ou, Ping-Yan Chen. Can the Air pollution Index be used to communicate the health risks of air pollution? // Environmental pollution. 2015. Vol. 205. P. 153-160. [doi:10.1016/j.envpol.2015.05.038](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.038)
12. Emanuela Zaharieva, J. Kevin Chipman, Matthias Soller. Alternative splicing interference by xenobiotics. // Toxicology. 2012. Vol. 296. Issues 1–3. P. 1-12. [doi:10.1016/j.tox.2012.01.014](https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.01.014)
13. Rakesh Ghosh, Pavel Rossner, Katerina Honkova, Miroslav Dostal, Radim J. Sram, Irva Hertz-Picciotto. Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes. // Environment International, Volume 87, February 2016, Pages 94-100. [doi:10.1016/j.envint.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.002)
14. Xin Miao, Yanhong Tang, Christina W.Y. Wong, Hongyu Zang. The latent causal chain of industrial water pollution in China. // Environmental pollution. 2015. Vol. 196. P. 473-477. [doi:10.1016/j.envpol.2014.11.010](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.11.010)
15. Powers S.K., Nelson W.B., Hudson M.B. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 51. N 5. P. 942-950.
16. Красовский Г.М. Методические указания к проведению и оценке результатов острого опыта и их обоснование // Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М.: Медицина, 1975. Вып. 7. С. 247-268.
17. Елизарова О.Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении. М.: Медицина, 1971. 191с.

18. Красовский Г.М. Среднее время гибели животных как параметр для прогнозирования хронической токсичности веществ // Гигиена и санитария. 1982. № 7. С. 12-14.

19. Lim R.K., Rink K.C., Class H.G. A method for the evaluation of comulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses // Arch. Int. Pharmacol. et Ther. 1961. Vol. 30. P. 336-339.

20. Красовский Г.Н. Методика статистической обработки органолептических данных при гигиеническом нормировании вредных веществ в воде водоемов // Санитарная охрана водоемов от загрязнения промышленными сточными водами. М.: Медицина, 1972. - Вып. 5. - С. 384-399.

### References

1. Abhishek Kumar Awasthi, Xianlai Zeng, Jinhui Li. Environmental pollution of electronic waste recycling in India: A critical review. // Environmental pollution. 2016. Vol. 211. P. 259-270. [doi:10.1016/j.envpol.2015.11.027](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.11.027)

2. Quentin M. Tenailleau, Frédéric Mauny, Daniel Joly, Stéphane François, Nadine Bernard. Air pollution in moderately polluted urban areas: How does the definition of “neighborhood” impact exposure assessment? // Environmental pollution. 2015. Vol. 206. P. 437-448. [doi:10.1016/j.envpol.2015.07.021](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.07.021)

3. Francesco Visioli. Xenobiotics and human health: A new view of their pharmanutritional role. // PharmaNutrition. 2015. Vol. 3. Issue 2. P. 60-64. [doi:10.1016/j.phanu.2015.04.001](https://doi.org/10.1016/j.phanu.2015.04.001)

4. Martin Kohlmeier. Xenobiotics // Nutrient Metabolism (Second Edition), 2015, P. 95-110. [doi:10.1016/B978-0-12-387784-0.00004-3](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387784-0.00004-3)

5. Mingming Ma, Shouyun Hu, Liwan Cao, Erwin Appel, Longsheng Wang. Atmospheric pollution history at Linfen (China) uncovered by magnetic and chemical parameters of sediments from a water reservoir. // Environmental pollution. 2015. Vol. 204. P. 161-172. [doi:10.1016/j.envpol.2015.04.028](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.04.028)

6. Miguel A. Sogorb, Jorge Estévez, Eugenio Vilanova. Biomarkers in biomonitoring of xenobiotics // Biomarkers in Toxicology, 2014, P. 965-973. [doi:10.1016/B978-0-12-404630-6.00057-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-404630-6.00057-9)

7. François Gagné. Xenobiotic Biotransformation // Biochemical Ecotoxicology, 2014, P. 117-130. [doi:10.1016/B978-0-12-411604-7.00007-6](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411604-7.00007-6)
8. Edward Croom. Metabolism of Xenobiotics of Human Environments. // Progress in Molecular Biology and Translational Science. 2012. Vol. 112. P. 31-88. [doi:10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415813-9.00003-9)
9. Daniela Fecht, Paul Fischer, Léa Fortunato, Gerard Hoek, Kees de Hoogh, Marten Marra, Hanneke Kruize, Danielle Vienneau, Rob Beelen, Anna Hansell. Associations between air pollution and socioeconomic characteristics, ethnicity and age profile of neighbourhoods in England and the Netherlands. // Environmental pollution. 2015. Vol. 198. P. 201-210. [doi:10.1016/j.envpol.2014.12.014](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.12.014)
10. Nathan B. Menke, Steven J. Walsh, Andrew M. King. Cardiotoxicodynamics: Toxicity of Cardiovascular Xenobiotics. // Emergency Medicine Clinics of North America. 2015. Vol. 33. Issue 3. P. 563-595. [doi:10.1016/j.emc.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.emc.2015.04.007)
11. Li Li, Guo-Zhen Lin, Hua-Zhang Liu, Yuming Guo, Chun-Quan Ou, Ping-Yan Chen. Can the Air pollution Index be used to communicate the health risks of air pollution? // Environmental pollution. 2015. Vol. 205. P. 153-160. [doi:10.1016/j.envpol.2015.05.038](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.05.038)
12. Emanuela Zaharieva, J. Kevin Chipman, Matthias Soller. Alternative splicing interference by xenobiotics. // Toxicology. 2012. Vol. 296. Issues 1–3. P. 1-12. [doi:10.1016/j.tox.2012.01.014](https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.01.014)
13. Rakesh Ghosh, Pavel Rossner, Katerina Honkova, Miroslav Dostal, Radim J. Sram, Irva Hertz-Picciotto. Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes. // Environment International, Volume 87, February 2016, Pages 94-100. [doi:10.1016/j.envint.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.002)
14. Xin Miao, Yanhong Tang, Christina W.Y. Wong, Hongyu Zang. The latent causal chain of industrial water pollution in China. // Environmental pollution. 2015. Vol. 196. P. 473-477. [doi:10.1016/j.envpol.2014.11.010](https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.11.010)
15. Powers S.K., Nelson W.B., Hudson M.B. Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 51. N 5. P. 942-950.
16. Krasovs'kij G.M. Metodicheskie ukazaniya k provedeniju i ocenke rezultatov ostrogo opyta i ih obosnovanie [Methodological guidelines for conduct and evaluation of acute experience and their justification]. Sanitarnaja ohrana vodoemov ot zagryaznenija promyshlennymi stochnymi vodami [Sanitary protection of water bodies from industrial wastewater pollution], M.:Medicina, 1975, no 7, pp. 247-268.

17. Elizarova O.N. Opredelenie porogovyh doz promyshlennyh jadov pri peroral'nom vvedenii [Determination of industrial poisons threshold doses in oral administration] M.: Medicina, 1971, 191 p.

18. Krasovs'kij G.M. Srednee vremja gibeli zhivotnyh kak parametr dlja prognozirovaniya hronicheskoj toksichnosti veshhestv [The average time of death of animals as a parameter to predict chronic toxicity of substances]. Gigiena i sanitarija [Hygiene and sanitation], 1982, no 7, pp. 12-14.

19. Lim R.K., Rink K.C., Class H.G. A method for the evaluation of comulation and tolerance by the determination of acute and subacute medium effective doses // Arch. Int. Pharmacol. et Ther. 1961. Vol. 30. P. 336-339.

20. Krasovs'kij G.M. Metodika statisticheskoj obrabotki organolepticheskikh dannyh pri higienicheskom normirovanii vrednyh veshhestv v vode vodoemov [Methods of statistical processing of sensory data in hygienic normalization of harmful substances in water reservoirs]. Sanitarnaja ohrana vodoemov ot zagrijaznenija promyshlennymi stochnymi vodami [Sanitary protection of water bodies from industrial wastewater pollution], M.:Medicina, 1972, no 5, pp. 384-399.