

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Мирошникова Д.И., Кирюшин В.А., Прохоров Н.И., Фомина М.А., Моталова Т.В., Большаков А.М.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В КРОВИ РАБОТНИКОВ, КОНТАКТИРУЮЩИХ С ПРОИЗВОДНЫМИ ГЛИЦИНА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, Рязань

Введение. Актуальным остаётся вопрос о безопасности для здоровья широко применяемых пестицидов. В настоящее время продолжается поиск маркёров состояния здоровья работников агропромышленных комплексов, контактирующих с пестицидами. В качестве маркёров эндогенной интоксикации выбраны вещества низкой и средней молекулярной массы, а показателями окислительного стресса выступили первичные и вторичные карбонильные производные белков. В исследовании участвовали работники агропромышленных комплексов Рязанской области.

Цель исследования – оценка влияния изопропиламинной соли глифосата на состояние здоровья работников агропромышленных комплексов по степени выраженности эндогенной интоксикации и окислительного стресса в организме.

Материал и методы. Клиническим материалом для исследования явились плазма и эритроциты периферической крови рабочих. Кровь отбирали у 87 рабочих, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами. В качестве контрольной группы выбраны 20 клинически здоровых лиц той же возрастной категории, не имеющих контакта с изучаемыми пестицидами.

Выраженность эндогенной интоксикации определяли по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы в плазме и эритроцитах крови. Степень выраженности окислительного стресса определяли по содержанию продуктов окислительной модификации белков по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой.

Результаты. Получены статистически значимые изменения выраженности эндогенной интоксикации в плазме крови и эритроцитах групп исследования по сравнению с показателями контрольной группы лиц среди механизаторов и работников, контактирующих с пестицидами в меньшей степени. Выявлено статистически значимое повышение общего уровня карбонильных производных по сравнению с контролем среди механизаторов, имеющих больший контакт с глифосатсодержащими пестицидами, согласно хронометражным листам. Уровень вторичных карбонильных производных среди механизаторов оказался выше, чем у работников склада, и явился статистически значимым.

Заключение. Данный вопрос представляет несомненный интерес с точки зрения изучения санитарно-гигиенических аспектов применения пестицидов в современных условиях и их влияния на биохимические показатели здоровья работников агропромышленных комплексов. Статистически значимое повышение уровня вторичных карбонильных производных среди механизаторов по сравнению с остальными работниками является поздним маркёром окислительного стресса, что говорит об истощении резервных сил организма. Это может быть связано с более длительным контактом с пестицидами на основе глифосата механизаторов по сравнению с другими работниками агропромышленных комплексов.

Ключевые слова: производные глицина; глифосат; вещества низкой и средней молекулярной массы; окислительная модификация белков.

Для цитирования: Мирошникова Д.И., Кирюшин В.А., Прохоров Н.И., Фомина М.А., Моталова Т.В., Большаков А.М. Выраженность эндогенной интоксикации и окислительного стресса в крови работников, контактирующих с производными глицина. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(8): 851-856. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-851-856>

Для корреспонденции: Мирошникова Дарья Игоревна, аспирант кафедры профильных гигиенических дисциплин с курсом гигиены, эпидемиологии и организации госсанэпидслужбы ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава России, 390026, Рязань. E-mail: d.i.miroshnikova9@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кирюшин В.А., Фомина М.А.; сбор и обработка материала – Мирошникова Д.И., Фомина М.А.; статистическая обработка – Мирошникова Д.И.; написание текста – Мирошникова Д.И., Моталова Т.В.; редактирование – Кирюшин В.А., Прохоров Н.И., Большаков А.М.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила 09.07.2019

Принята к печати 23.07.19

Опубликована 09.2019

Miroshnikova D.I., Kiryushin V.A., Prokhorov N.I., Fomina M.A., Motalova T.V., Bolshakov A.M.

THE SEVERITY OF ENDOGENOUS INTOXICATION AND OXIDATIVE STRESS IN THE BLOOD OF WORKERS IN CONTACT WITH GLYCINE DERIVATIVES

Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Russian Federation

Introduction. Currently, the search for markers of the health status of workers in agro-industrial complexes in contact with pesticides continues.

The aim of this study was the assessment of the effect of glyphosate isopropylamine salt on the health of workers in agroindustrial complexes of the Ryazan region according to the severity of endogenous intoxication and oxidative stress in the body.

Materials and Methods. Plasma and erythrocytes of peripheral blood of workers were the clinical material for the study. Blood was taken in 87 workers contacted with glyphosate-containing pesticides. As a control group, 20 clinically healthy individuals of the same age category who did not have contact with the pesticides were selected to be studied. The severity of endogenous intoxication was determined by the level of substances of low and medium molecular weight in the plasma and red blood cells. The severity of oxidative stress was determined by the content of the products of oxidative modification of proteins by the method of R.L. Levine modified by E.E. Dubinina.

Results. Statistically significant changes in the severity of endogenous intoxication in the blood plasma and erythrocytes of the study groups and the control group of individuals among machine operators and workers who come into contact with pesticides to a lesser extent were obtained. A statistically significant increase in the level of carbonyl derivatives compared with the control among machine operators who have greater contact with glyphosate-containing pesticides according to the time sheets has been revealed. The level of secondary carbonyl derivatives in machine operators was higher than that of warehouse workers and was statistically significant.

Conclusion. A statistically significant increase in the level of secondary carbonyl derivatives among machine operators as compared with other workers is a late marker of oxidative stress, which indicates to a depletion of the reserve forces of the body. This may be due to longer contact with pesticides based on glyphosate machine operators as compared to other workers in the agro-industrial complexes.

Key words: glycine derivatives; glyphosate; substances of low and medium molecular mass; oxidative protein modification.

For citation: Miroshnikova D.I., Kiryushin V.A., Prokhorov N.I., Fomina M.A., Motalova T.V., Bolshakov A.M. The severity of endogenous intoxication and oxidative stress in the blood of workers in contact with glycine derivatives. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(8): 851-856. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-8-851-856>

For correspondence: Darya I. Miroshnikova, MD, PhD-student of the Department of Profile Hygiene Disciplines with a Course of Hygiene, Epidemiology and Organization of the State Sanitary and Epidemiological Service, Ryazan State Medical University, 390026, Ryazan, Russian Federation. E-mail: d.i.miroshnikova9@gmail.com

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Contribution: The concept and design of the research – Kiryushin V.A., Fomina M.A.; Collection and processing of material – Miroshnikova D.I., Fomina M.A.; Statistical processing – Miroshnikova D.I.; Writing the text – Miroshnikova D.I., Motalova T.V.; Editing – Kiryushin V.A., Prokhorov N.I., Bolshakov A.M.; Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Received: July 9, 2019

Accepted: July 23, 2019

Published: September 2019

Введение

Вопрос оценки безопасности для здоровья работников широко применяемых пестицидов в настоящее время сохраняет свою актуальность. Особый интерес в этом аспекте представляет группа гербицидов, поскольку она занимает первое место по объёму использования среди химических средств защиты растений [1]. Большинство современных гербицидов, применяемых для уничтожения нежелательных растений в сельском хозяйстве и в несельскохозяйственных ландшафтах, содержат активное вещество глифосат [N-(фосфонометил)-глицин]. В настоящее время препараты глифосата представлены изопропиламинной и калийной солями [2, 3]. В организме глифосат ингибирует производство цитохрома P450 [1]. Как известно, цитохром P450 играет важную роль в детоксикации ксенобиотиков, в том числе пестицидов.

За последние годы появилось множество данных зарубежных и отечественных исследований токсичности глифосата, получены отклонения гематологических и биохимических показателей крови лабораторных животных [3–5].

Группой учёных было проведено исследование с целью определения влияния глифосата на систему крови населения, подвергнувшегося профессиональному воздействию [6]. В ходе исследования рабочие, которые подвергались профессиональному воздействию глифосата, были выбраны в качестве группы воздействия, а администра-

тивный персонал, который не подвергался воздействию глифосата, был выбран в качестве контрольной группы. Изменения уровней показателей крови в опытной и контрольной группах составили 70,8 и 69% соответственно, но разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). По сравнению с контрольной группой различия в количестве эритроцитов и ширине распределения тромбоцитов ($p < 0,05$) были достоверными [6].

В литературе описаны случаи острого отравления глифосатсодержащими гербицидами, а также эффекты их хронического воздействия на здоровье [7–9, 10–12]. В ходе лабораторных исследований воздействия глифосатсодержащих препаратов на организм установлено, что они более токсичны, чем чистое активное вещество глифосат [13, 14]. В опытах на клеточных культурах и *in vivo* установлена способность глифосата и гербицидов на его основе вызывать окислительный стресс даже в небольших концентрациях [4].

Этот факт, а также потенциальное влияние глифосатсодержащих пестицидов на процессы детоксикации в организме явились поводом для изучения нами показателей окислительного карбонилирования белков в крови работников агропромышленных комплексов.

Цель работы: оценить влияние изопропиламинной соли глифосата на состояние здоровья работников агропромышленных комплексов по степени выраженности эндогенной интоксикации и окислительного стресса в организме.

Материал и методы

Исследование трудовых процессов работников агропромышленных комплексов (АПК) проводилось с использованием хронометражных листов, по которым определялось время, затрачиваемое на производственные операции. Объектами наблюдения явились работники АПК, контактирующие с пестицидами на основе глифосата. К основным видам деятельности были отнесены: приготовление рабочих растворов и обработка ими земельных участков. К вспомогательным – подготовка к работе, взаимодействие с коллегами, переезд до места работы, заправка топливом, личные надобности.

Были организованы и проведены выездные медицинские осмотры работников АПК Рязанской области, в рамках которых осуществлён забор крови на общий анализ, избирательные клинические биохимические показатели [15], а также выраженность эндогенной интоксикации и окислительного стресса.

Клиническим материалом для исследования явились плазма и эритроциты периферической крови. Кровь отбирали у 87 рабочих, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами, из которых 62 механизатора вошли в 1-ю группу исследования, а 25 работников складов, водители и разнорабочие – во 2-ю группу исследования. В качестве контрольной группы выбраны 20 клинически здоровых лиц той же возрастной категории, не имеющих контакта с изучаемыми пестицидами.

Выраженность эндогенной интоксикации определяли по уровню веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) (по М.Я. Малаховой в модификации Т.В. Копытовой, 2007) в плазме и эритроцитах крови.

Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре (СФ-2000) в диапазоне длин волн от 254 до 280 нм с шагом длины волны 4 нм. Конечный результат рассчитывали путём измерения площади фигуры, образованной под кривой полученных значений экстинкций, путем умножения суммы этих значений на шаг длины волны [16].

Выраженность окислительного стресса определяли по содержанию продуктов окислительной модификации белков (ОМБ) [17, 18] по методу R.L. Levine [19] в модификации Е.Е. Дубининой [20, 21].

В результате реакции взаимодействия карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) происходило образование 2,4-динитрофенилгидразонов (ДНФГ-derivатов) – альдегид-динитрофенилгидразонов (АДНФГ) и кетон-динитрофенилгидразонов (КДНФГ), регистрация которых проводилась на спектрофотометре (СФ-2000). Полученные значения выражались в единицах оптической плотности (е.о.п.) на мл плазмы крови [17–18, 22–25].

Регистрацию продуктов и последующую обработку результатов проводили в соответствии с разработанным способом комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях [26], основанном на анализе площади ($S_{\text{общ}}$) под кривой спектра поглощения ДНФГ-производных после регистрации на длинах волн 230, 254, 270, 280, 356, 363, 370, 428, 430, 434, 524, 530, 535 нм, выбранных согласно с диапазонами поглощений соответствующих динитрофенилгидразонов [27].

Значения, полученные при измерении карбонильных производных, образовавшихся при спонтанном и металл-катализируемом окислении, использовали для расчёта показателя резервно-адаптационного потенциала (РАП). Значение РАП (%) представляет собой разницу между принятым за 100% результатом измерения $S_{\text{общ}}$ в металл-катализируемом варианте и процентной долей в нём значения $S_{\text{общ}}$ спонтанного окисления [26].

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. Проверку нормальности распределения полученных значений проводили с помощью *W*-критерия Шапиро–Уилка. Статистическую значимость различий непрерывных величин оценивали по *U*-критерию Манна–Уитни; результаты представляли с использованием медианы (*Me*), верхнего и нижнего квартилей (Q_1 и Q_3) в виде *Me* [Q_1 ; Q_3]. Для всех проведённых анализов различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

На рис. 1–3 представлены кривые спектра поглощения ВНиСММ плазмы крови и эритроцитов групп исследования и контрольной группы работников, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами, демонстрирующие тенденцию к нарастанию указанных веществ.

Как видно из табл. 1 и рис. 1–4, установлены статистически значимые изменения величин ВНиСММ в плазме крови и эритроцитах опытной и контрольной групп лиц как среди механизаторов, так и среди работников склада. Стоит отметить, что выраженность эндогенной интоксикации оказалась статистически значимо больше у механизаторов по сравнению с работниками склада как в плазме, так и в эритроцитах.

В табл. 2 представлены данные анализа площадей под кривой спектра поглощения ДНФГ-derivатов карбонильных производных белков контрольной группы и групп сравнения.

Из данных, приведенных в табл. 2, следует, что при длительной работе с изопропиламинной солью глифосата уровень карбонильных производных увеличивается по сравнению с контрольным значением. Проанализировав спектр ОМБ плазмы, можно выявить статистически значимое повышение уровня карбонильных производных по сравнению с контролем среди механизаторов, имеющих больший контакт с глифосатсодержащими пестицидами, согласно хронометражным листам. Среди работников 2-й группы исследования статистически значимой разности по уровню карбонильных производных не выявлено. При этом уровень вторичных карбонильных производных среди механизаторов оказался выше, чем у работников складов и разнорабочих, и явился статистически значимым.

Обнаружено статистически значимое снижение показателя РАП в крови работников 1-й группы исследования по сравнению с контролем (рис. 5).

Обсуждение

Полученные статистически значимые изменения содержания ВНиСММ не только в эритроцитах, но и в плазме крови у групп исследования по сравнению с контрольными наблюдениями следует, по нашему мнению,

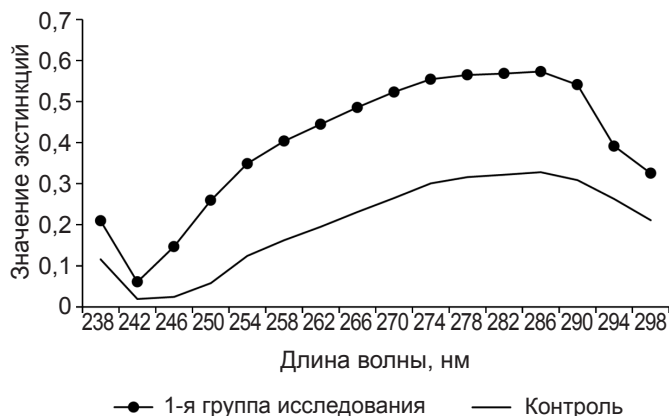


Рис. 1. Кривая спектра поглощения ВНиСММ в плазме 1-й группы исследования.

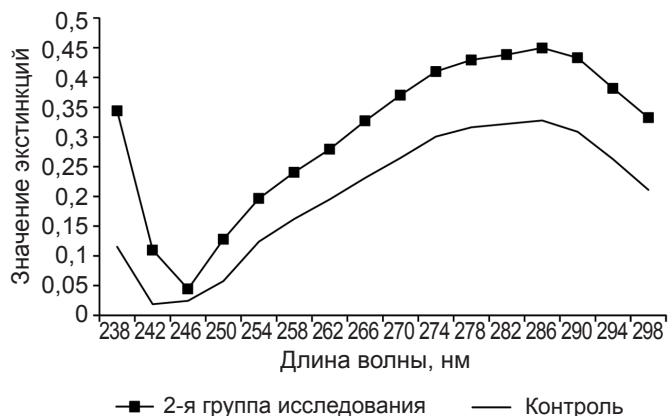


Рис. 2. Кривая спектра поглощения ВНиСММ в плазме 2-й группы исследования.

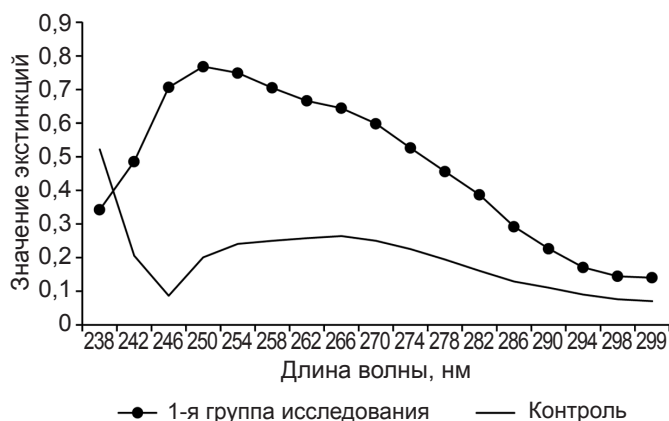


Рис. 3. Кривая спектра поглощения ВНиСММ в эритроцитах 1-й группы исследования.

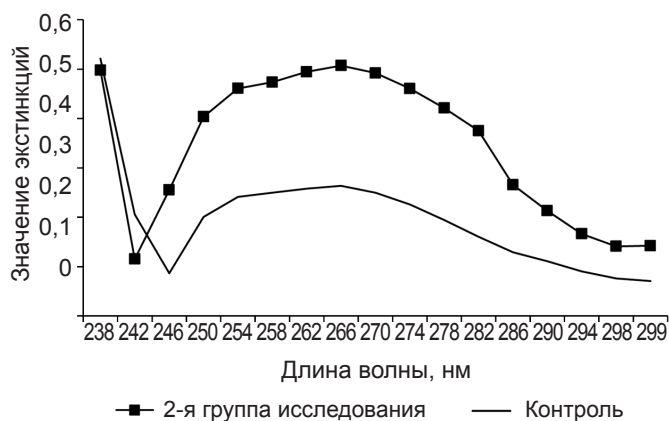


Рис. 4. Кривая спектра поглощения ВНиСММ в эритроцитах 2-й группы исследования.

трактовать как проявление выраженной и декомпенсированной эндогенной интоксикации. В качестве механизма может выступать нарушение функции органов детоксикации: по данным литературы, наиболее характерным для отравления глифосатом является поражение почек, лёгких и печени, сопровождающееся нарушением жирового обмена, развитием фиброза, некроза, нарушением функции мембран митохондрий и ишемией [28, 29]. Это подтверждается исследованием здоровья фермеров в Шри-Ланке, которые применяли глифосатсодержащие пестициды без

защитных масок и пили воду с повышенным содержанием глифосата [30], а также результатами. Наблюдалось угнетение активности цитохромксидазных ферментов (СУР1А1/2 и СУР3А), участвующих в детоксикации многих ксенобиотиков, и как следствие – систематическое усиление вредного воздействия других токсинов, которые попадают в организм.

Выявленное статистически значимое повышение уровня вторичных карбонильных производных (кетон-динитрофенилгидразонов) среди механизаторов по сравнению с остальными работниками агропромышленных комплексов является признаком глубоких окислительных повреждений. Кетон-динитрофенилгидразоны являются поздними маркерами окислительного стресса, и нарастание их содержания на фоне снижения РАП говорит об истощении резервных сил организма. Это может быть связано с более длительным контактом с пестицидами на основе глифосата механизаторов по сравнению с другими работниками агропромышленных комплексов, что отражает хронозависимое свойство глифосатсодержащих пестицидов.

Мы предполагаем, что более длительный контакт механизаторов с пестицидами на основе изопропиламинной соли глифосата приводит к истощению возможностей организма противостоять окислительному стрессу, что выражается, в частности, значительным нарастанием



Рис. 5. Состояние резервно-адаптационного потенциала в крови работников, %.

Таблица 1

Значения площадей под кривой спектра ВНиСММ в плазме и эритроцитах крови работников, контактирующих с глифосатсодержащими пестицидами, условные единицы, Me [Q1; Q3]

Материал для исследования	1-я группа, n = 62	2-я группа, n = 25	Контроль, n = 20
Плазма	24,82 [21,72; 28,16]	20,05 [19,28; 20,65]	12,73 [11,7; 15,34]
<i>p1*</i>	0,000028	0,0002	–
<i>p2**</i>	0,0057	–	–
Эритроциты	32,11 [27,99; 35,27]	23,65 [21,32; 25,34]	13,57 [13,06; 13,72]
<i>p1</i>	0,000087	0,0046	–
<i>p2</i>	0,0014	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 2: * – *p1* – статистические значимые отличия от контрольной группы; ** – *p2* – статистически значимые отличия от 2-й группы исследования ($p < 0,05$).

Таблица 2

Значения площадей под кривой спектра поглощения ДНФГ-derivатов карбонильных производных белков контрольной и групп исследования

Показатель	1-я группа	2-я группа	контроль
$S_{\text{общ}}$	628,6 [569,3; 1205]	487,7 [449,9; 561,9]	404,1 [343,83; 468,7]
<i>p1</i>	0,004	–	–
Площадь под кривой спектров поглощения альдегид-динитрофенилгидразонов, сумм.	474,7 [447,66; 863,2]	395,9 [346,1; 439]	298,1 [272,5; 336,02]
<i>p1</i>	0,02	–	–
Площадь под кривой спектров поглощения кетон-динитрофенилгидразонов, сумм.	189,4 [104,4; 308,7]	90,9 [80,7; 125,5]	88,8 [72,9; 111,5]
<i>p1</i>	0,037	–	–
<i>p2</i>	0,041	–	–

показателей окислительного карбонилирования белков, преимущественно за счет вторичных маркеров. Это предположение подтверждается данными ряда исследований о способности глифосата и пестицидов на его основе вызывать окислительный стресс даже в небольших концентрациях в опытах на клеточных культурах и *in vivo*.

Данный вопрос представляет несомненный интерес с точки зрения изучения санитарно-гигиенических аспектов применения пестицидов в современных условиях и их влияния на биохимические показатели здоровья работников агропромышленных комплексов.

Заключение

1. Установлены статистически значимые изменения величин ВНиСММ в плазме крови и эритроцитах опытной и контрольной групп лиц как среди механизаторов, так и среди работников, контактирующих с пестицидами в меньшей степени.

2. Выявлено статистически значимое повышение уровня карбонильных производных по сравнению с контролем среди механизаторов, имеющих больший контакт с глифосатсодержащими пестицидами. Уровень вторичных карбонильных производных среди механизаторов оказался выше, чем у работников склада, и явился статистически значимым. Наблюдается статистически значимое снижение РАП в крови механизаторов по сравнению с группой контроля.

Литература

(пп. 2, 3, 6, 8–14, 19, 20, 27–30 см. References)

1. Мирошникова Д.И., Моталова Т.В. Токсиколого-гигиеническая характеристика пестицидов на основе глифосата. *Материалы ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2016; 313–6.
4. Мирошникова Д.И., Моталова Т.В. Актуальные вопросы применения гербицидов. *Материалы к 20-й Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения»*. 2017; 181–4.
5. Максимовских С.Ю., Кудрин Б.И., Евдокимов А.Н. и соавт. Исследование острой токсичности глифосата. *АПК России*. 2015; 72 (1): 102–5.
7. Мирошникова Д.И., Кирюшин В.А., Моталова Т.В. Вопросы применения гербицидов на основе глифосата. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6 (2): 318–5.
15. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н (ред. от 06.02.2018) «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда».
16. Малахова М.Я. *Метод регистрации эндогенной интоксикации: пособие для врачей*. СПб.: МАПО; 1995. 33 с.
17. Фомина М.А. *Лизосомальные цистеиновые протеиназы в условиях окислительного стресса*. Рязань; 2018. 280 с.
18. Фомина М.А. и соавт. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях. Патент 2524667 РФ, МКИ G01N33/52. 2014; 21: 9.
21. Арапова А.И. *Лизосомальный цистеиновый протеолиз мышечных тканей в условиях изменения синтеза оксида азота*. Рязань; 2017. 191 с.

22. Дубинина Е.Е. и соавт. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод её определения. *Вопросы медицинской химии*. 1995; 41 (1): 24–6.
23. Абаленихина Ю.В., Фомина М.А. Окислительная модификация белков и активность катепсина Н тимочитов крыс в условиях *in vitro* модулирования синтеза оксида азота (II). *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (4): 553–7.
24. Ильичева А.С., Фомина М.А. Состояние окислительного карбонилирования белков мышечных тканей при выраженной гипергомоцистеинемии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2015; 1: 45–51.
25. Короткова, Н.В. Активность катепсинов L и H при заболеваниях вен нижних конечностей. Рязань; 2015. 150 с.
26. Абаленихина Ю.В. Окислительная модификация белков и лизосомальный цистеиновый протеолиз иммунокомпетентных органов крыс в условиях модулирования синтеза оксида азота. Рязань; 2015. 142 с.

References

1. Miroshnikova D.I., Motalova T.V. Toxicological and hygienic characteristics of glyphosate based pesticides. *Proceedings of the annual scientific conference of the Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov [Materialy ezhegodnoj nauchnoj konferencii Rjazanskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova]*. Ryazan; 2016: 313–36. (in Russian)
2. Benbrook C.M. Impacts of genetically engineered crops on pesticide use in the U.S. – the first sixteen years. *Environ Sci Eur*. 2012; (24): 24.
3. Zhang F., Zhang H.B., Pan L.P., Liu X., eds. Study on the effect of occupational exposure to glyphosate on blood routine. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*. 2019; 37 (2): 126–9.
4. Miroshnikova D.I., Motalova T.V., Kiryushin V.A. Topical issues of the use of herbicides. *Materials for the 20th All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. Social and hygienic monitoring of public health [Materialy k Dvadcatoj Vserossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem Social'no-gigienicheskij monitoring zdorov'ja naselenija]*. 2017: 181–4. (in Russian)
5. Maksimovskikh S.Y., Kudrin B.I., Evdokimov A.N. et al. Glyphosate acute toxicity study. *AIC of Russia*. 2015; (72): 102–5. (in Russian)
6. Zhang F., Zhang H.B., Pan L.P., Liu X., eds. Study on the effect of occupational exposure to glyphosate on blood routine. *Chin J Ind Hyg Occup Dis*. 2019; 2: 126–9.
7. Miroshnikova D.I., Kiryushin V.A., Motalova T.V. The use of glyphosate herbicides. *Science of young (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6 (2): 318–25. (in Russian)
8. Acquavella J.F., eds. Glyphosate Biomonitoring for Farmers and Their Families: Results from the Farm Family Exposure Study. *Environ. Health Perspect*. 2003; 112: 321–6. doi:10.1289/ehp.6667.
9. Thakur D.S., ed. Glyphosate Poisoning with Acute Pulmonary Edema. *Toxicol Int*. 2014; 21(3): 328–30. DOI: 10.4103 / 09716580. 155389.
10. Mesnage R., Defarge N., Spiroux de Vendômois J., eds. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations below regulatory limits. *Food Chem Toxicol*. 2015; 84: 133–20. DOI: 10.1016/j.fct.2015.08.012.
11. Dallegre E., ed. Pre- and postnatal toxicity of the commercial glyphosate formulation in Wistar rats. *Arch. Toxicol*. 2007; 81: 665–13. DOI: 10.1007/s00204-006-0170-5.
12. Seralini G.E., eds. Republished study: long-term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Environ Sci Eur*. 2014; 26: 14.
13. Environ Sci. Comparative studies on endogenic stress hormones, antioxidant, biochemical and hematological status of metabolic disturbance in albino rat exposed to roundup herbicide and its active ingredient glyphosate. *Pollut Res Int*; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30877537>.
14. Seralini G.E., Clair E., Mesnage R., eds. Long term toxicity of a Roundup herbicide and a Roundup-tolerant genetically modified maize. *Food Chem. Toxicol*. 2012; 50 (11): 4221–31.
15. An Order of the Ministry of Healthcare of Russia of April 12, 2011 No. 302n (ed. of 06.02.2018) “On approval of the lists of harmful and (or) occupational hazards and works, during which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are carried out, and Order Mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) of workers engaged in heavy work and work in hazardous and (or) hazardous working conditions”.
16. Malakhova M.Ya. *The method of registration of endogenous intoxication: a manual for doctors*. SPb.: MAPO; 1995. 33 p. (in Russian)
17. Fomina M.A. *Lysosomal cysteine proteinases under oxidative stress [Lizosomal'nye cisteinovyje proteinazy v uslovijah oksislitel'nogo stressa]*. Ryazan; 2018. 280 p. (in Russian)
18. Arapova A.I. *Lysosomal cysteine proteolysis of muscle tissue in the face of changes in the synthesis of nitric oxide [Lizosomal'nyj cisteinovyj proteoliz myshechnyh tkanej v uslovijah izmenenija sinteza oksida azota]*. Ryazan; 2017. 191 p. (in Russian)
19. Levine R.L., ed. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*. 1990; 186: 464–78.
20. Lowry O.H., eds. Protein measurement with the Folin Phenol Reagent. *J Biol Chem*. 1951; 193: 265–75.
21. Dubinin E.E. et al. Oxidative modification of human serum proteins, method of its determination. *Questions of Medical Chemistry*. 1995; 41 (1): 24–6. (in Russian)
22. Abalenyhina Yu.V., Fomina M.A. The oxidative modification of proteins and the activity of cathepsin N rat thymocytes *in vitro* modulating the synthesis of nitric oxide (II). *Kazan Medical Journal*. 2014; 95 (4): 553–7. (in Russian)
23. Illicheva A.S., Fomina M.A. Oxidative carbonylation of proteins in muscle tissues with pronounced hyperhomocysteinemia. *Russian Medical Biological Herald named after Academician I.P. Pavlov*. 2015; 1: 45–51. (in Russian)
24. Korotkova, N.V. *The activity of cathepsins L and H in diseases of the veins of the lower extremities [Aktivnost' katepsinov L i H pri zabolevanijah ven nizhnih konechnostej]*. Ryazan; 2015. 150 p. (in Russian)
25. Abalenyhina Yu.V. *Oxidative modification of proteins and lysosomal cysteine proteolysis of immunocompetent organs of rats under conditions of modulating the synthesis of nitric oxide [Oksislitel'naja modifikacija belkov i lizosomal'nyj cisteinovyj proteoliz immunokompetentnyh organov krys v uslovijah modulirovanija sinteza oksida azota]*. Ryazan; 2015. 142 p. (in Russian)
26. Fomina M.A., ed. Method for comprehensive assessment of the content of products of oxidative modification of proteins in tissues and biological fluids. Patent 2524667 of the Russian Federation, MKI G01N33/52; 2014; 21: 9. (in Russian)
27. Jones L.A., Holmes J.C., Seligman R.B. Spectrophotometric Studies of Some 2,4-Dinitrophenylhydrazones. *Anal Chem*. 1956; 28 (2): 191–8.
28. De Liz Oliveira Cavalli V.L., Cattani D., Heinz Rieg C.E., eds. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. *Free Radic Biol Med*. 2013; 65: 335–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.043>
29. Clair É., Mesnage R., Travert C., eds. A glyphosate-based herbicide induces necrosis and apoptosis in mature rat testicular cells *in vitro*, and testosterone decrease at lower levels. *Toxicol in Vitro*. 26 (2): 269–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2011.12.009>.
30. Jayasumana C., Paranagama P., Agampodi S., eds. Drinking well water and occupational exposure to Herbicides is associated with chronic kidney disease, in Padavi-Sripura, Sri Lanka. *Environ Health*. 2015; 14: 6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069x-14-6>.