

Статья поступила в редакцию 2.09.2017 г.

Мартынова Н.А., Горохова Л.Г., Шавцова Г.М.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА 1,1,3-ТРИХЛОР-3-ФЕНИЛПРОПАНА КАК ФАКТОРА РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТАЮЩИХ

Предмет исследования. Токсические свойства 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана (ХФП).

Цель исследования. Гигиеническое нормирование 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана в воздухе рабочей зоны для обеспечения минимизации риска здоровью работающих в химико-фармацевтическом производстве.

Методы исследования. Экспериментальные исследования проведены на нелинейных белых мышах и крысах, морских свинках светлой масти и кроликах. Токсические свойства ХФП изучали в однократных и повторных экспериментах при пероральном, перкутанном и ингаляционном воздействии. Изучение сенсибилизирующих свойств вещества проводили при однократном внутрикожном введении морским свинкам. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica».

Основные результаты. Среднелетальная доза (DL_{50}) вещества при введении в желудок для крыс-самцов и мышей-самцов и самок составляет соответственно 4130, 1670 и 2080 мг/кг (III класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76). Существенных различий в видовой и половой чувствительности к ХФП не выявлено: коэффициент видовых различий – 2,47, коэффициент половой чувствительности – 1,25. Обладает малой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) – 6,2. Оказывает умеренное раздражающее действие на кожу и слабое – на слизистые оболочки глаз. Обладает кожно-резорбтивным эффектом. В подостром эксперименте оказывает преимущественно гепатотропный эффект. Порог острого ингаляционного действия – 50,7 мг/м³. Ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны – 2 мг/м³.

Область применения. Гигиеническое нормирование вредных веществ в воздухе рабочей зоны.

Выводы. Рекомендован и законодательно утвержден ОБУВ 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана в воздухе рабочей зоны – 2 мг/м³, агрегатное состояние – пары, с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз» (ГН 2.2.5.2308-07). Метод контроля в воздухе рабочей зоны – фотометрический. Соблюдение указанного норматива обеспечит минимизацию риска для здоровья работающих.

Ключевые слова: 1,1,3-трихлор-3-фенилпропан; токсикологическая оценка; гигиеническое нормирование.

Martynova N.A., Gorokhova L.G., Shavtsova G.M.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF 1.1.3-TRICHLORO-3-PHENYLPROPANE AS A RISK FACTOR FOR WORKERS' HEALTH

Subject. The toxic properties of 1.1.3-trichloro-3-phenylpropane (ChPhP).

Objective. Hygienic regulation of 1.1.3-trichloro-3-phenylpropane in the air of the work area to minimize the risk to the workers' health in the chemical and pharmaceutical production.

Methods. Experimental studies were carried out on nonlinear white mice and rats, Guinea pigs of light color and rabbits. The toxic ChPhP properties were studied in single and repeated experiments under oral, percutaneous and inhalation exposure. The study of the sensitizing properties of the substance was carried out with a single intradermal introduction to Guinea pigs. Statistical processing of the study results was performed using «Statistica» software package.

Main results. Median lethal dose (DL_{50}) of the substance when introduced into the stomach for male rats and male female mice is 4130, 1670 and 2080 mg/kg, respectively (hazard class III according to the All-Union State Standard 12.1.007-76). There were no significant differences in species and sex sensitivity to ChPhP: the coefficient of species differences was 2.47, the coefficient of sexual sensitivity was 1.25. It has a low cumulative ability: the cumulation coefficient (C_{cum}) is 6.2. It has a mild irritant effect on the skin and a weak one on the mucous eye membranes. It has a skin-resorptive effect. In a subacute experiment, it is primarily a hepatotropic effect. The threshold of acute inhalation action is 50.7 mg/m³. The tentative safe exposure level (TSEL) in the air of the work area is 2 mg/m³.

Scope of application. Hygienic regulation of adverse substances in the air of the work area.

Conclusions. TSEL of 1.1.3-trichloro-3-phenylpropane in the air of the work zone was approved and legislated – 2 mg/m³, the aggregate state – vapors with the mark «special protection of the skin and eyes» (Hygienic Standards 2.2.5.2308-07). The control method in the air of the work area is photometric. Compliance with this standard will minimize the risk to workers' health.

Key words: 1.1.3-trichloro-3-phenylpropane; toxicological evaluation; hygienic regulation.

Сохранение здоровья работающего населения является важнейшей задачей медицины труда. К сожалению, условия труда в настоящее время остаются неудовлетворительными во многих отраслях промышленности, в том числе и в химико-фармацевтической, что определяет высокий уровень профессиональной заболеваемости. Производство ле-

карственных препаратов связано с определенным риском вредного воздействия на здоровье работающих, обусловленным контактом с химическими веществами при ингаляции, попадании на кожу и др.

Одним из основных принципов охраны здоровья работающих является приоритет профилактики, которая реализуется путем разработки и первоочеред-

ного осуществления мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление, снижение риска заболеваний, причин и условий их возникновения [1-3].

Одной из профилактических мер предупреждения интоксикации вредными веществами является их гигиеническое нормирование с установлением ПДК, ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ). Соблюдение гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны гарантирует сохранение здоровья работающих и обеспечивает минимизацию риска их здоровью [4-6].

Нами изучены токсические свойства 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1,1,3-Трихлор-3-фенилпропан (ХФП) является полупродуктом производства лекарственного препарата циннаризин.

Брутто формула: $C_9H_9Cl_3$.

Представляет собой светло-желтую жидкость со специфическим запахом. Не растворяется в воде, растворим в органических растворителях. Плотность 1,29, температура кипения 280-300°C. Упругость насыщенного пара 0,0038 мм рт. ст. (рассчитано по формуле Э.Н. Левиной), летучесть 47 мг/м³.

Экспериментальные исследования проведены на нелинейных белых мышах и крысах, морских свинках светлой масти и кроликах. Токсические свойства ХФП изучали в однократных и повторных экспериментах при пероральном, перкутанном и ингаляционном воздействии в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны (№ 2163-80)». Изучение сенсибилизирующих свойств вещества проводили при однократной внутрикожной сенсибилизации морских свинок [7]. Содержание, питание и уход за животными, и исключение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ от 19.06.2009 г. № 267).

Критериями токсичности служили: общее состояние и поведение животных, динамика ряда интегральных показателей (масса тела, суммационно-пороговый показатель (СПП), потребление кислорода, двигательная активность в лабиринте [8]), функциональные пробы печени (количество гиппуровой кислоты, активность трансаминаз, концентрация белка, холестерина, церулоплазмينا в сыворотке крови), почек (диурез, содержание белка и ионов хлора в моче, содержание ионов хлора и мочевины в сыворотке

ке крови), крови (содержание гемоглобина, количество эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула), наличие патоморфологических изменений органов и тканей.

Концентрацию ХФП в воздухе затравочных камер определяли фотометрическим методом. Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Величина среднелетальной дозы (DL_{50}) вещества при введении в желудок для крыс-самцов и мышей-самцов и самок составила 4130 (5140±3320), 1670 (1210±2290) и 2080 (1410±3080) мг/кг соответственно, что, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, позволяет отнести ХФП к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено: коэффициенты видовых различий и половой чувствительности равны 2,47 и 1,25 соответственно.

Клиническая картина острого отравления характеризовалась нарушением координации движений, мышечной релаксацией, тремором, затрудненным дыханием, снижением температуры тела и гибелью в течение 2-х недель. При патоморфологическом исследовании органов животных, погибших после однократного введения ХФП в желудок, выявлены сосудистые расстройства во внутренних органах и мозге в виде полнокровия и мелких кровоизлияний. Отмечена жировая дистрофия печеночных клеток и клеток эпителия извитых канальцев почек.

Однократные и десятикратные ингаляции паров ХФП (по 2 часа в день) при максимально возможном насыщении (расчетная концентрация 47 мг/м³) в условиях статической затравки при 20°C не вызвали гибели мышей, но сопровождалась признаками отравления: достоверным отставанием в приросте массы тела опытных животных от контроля, уменьшением потребления кислорода опытными мышами и увеличением коэффициентов массы легких у опытных животных, забитых после окончания затравки (10,5 ± 0,42; p < 0,01), по сравнению с контролем (8,0 ± 0,51). В процессе затравки у опытных животных дыхание было поверхностным и редким по сравнению с контролем.

ХФП обладает малой способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) равен 6,2 (метод Lim R.K. et al., 1961).

ХФП оказывает умеренное раздражающее действие на кожу: десятикратные аппликации вещества на кожу морских свинок вызвали гиперемии, сухость, появление трещинок и кровянистых корочек. Двадцатикратные аппликации ХФП на кожу хвостов крыс приводили к гиперемии, достоверным изменениям в двигательной активности и потреблении кислорода у опытных крыс, что свидетельствует о слабом кожно-резорбтивном эффекте.

ХФП оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз: при внесении двух ка-

Корреспонденцию адресовать:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23.
ФГБНУ «НИИ КПГПЗ».
Тел.: 8 (3843) 71-63-75.
E-mail: ponomarikova@mail.ru

пель вещества в конъюнктивальный мешок глаза кроликов наблюдалась слабая гиперемия слизистой оболочки, проходящая на следующие сутки.

Сенсибилизирующее действие у ХФП не выявлено: реакция специфического лизиса лейкоцитов (опыт – $3,34 \pm 0,46$; контроль – $2,67 \pm 0,86$) и реакция специфической агломерации лейкоцитов (опыт – $1,01 \pm 0,02$; контроль – $1,01 \pm 0,02$) у морских свинок, сенсибилизированных ХФП, достоверно не изменились. Количество эозинофилов после постановки кожной пробы у опытных животных ($0,061 \pm 0,010 \times 10^9/\text{л}$) также существенно не отличалось от контроля ($0,070 \pm 0,021 \times 10^9/\text{л}$).

В подостром эксперименте (введение в желудок $0,1 \text{ DL}_{50}$ в течение месяца), проведенном с целью изучения характера токсического действия ХФП, выявлено отставание опытных животных от контрольных в приросте массы тела. Проведенное биохимическое исследование сыворотки крови показало, что активность трансаминаз (АсАТ и АлАТ), являющихся индикаторными ферментами патологических изменений в печени, в процессе затравки не изменилась (табл. 1).

Не наблюдалось также нарушений синтетической функции печени, так как содержание холестерина и белка в сыворотке крови в процессе затравки не отличалось от контроля. В конце эксперимента при постановке пробы Квика-Пытеля у опытных животных выявлено достоверное уменьшение выведения гиппуровой кислоты с мочой, что свидетельствует о нарушении обезвреживающей функции печени.

На протяжении всей затравки у опытных животных наблюдалось значительное увеличение содержания ионов хлора в моче, что, по-видимому, связано с метаболизмом хлорсодержащего ХФП в организме животных. При этом следует отметить, что содержание ионов хлора в сыворотке крови на всем протяжении затравки не отличалось от контроля.

В периферической крови в разные сроки затравки наблюдалось снижение содержания лейкоцитов и увеличение числа лимфоцитов. При патоморфологическом исследовании органов животных, забитых после окончания затравки, выявлена жировая дистрофия печени с уменьшением содержания гликогена в цитоплазме гепатоцитов. Коэффициенты массы печени опытных животных ($47,8 \pm 0,96$) значительно

Таблица 1
Показатели функционального состояния крыс при подостром отравлении ХФП
Table 1
The indices of the functional status of the rats in subacute ChPhP poisoning

Показатель	Группа животных	Сроки исследования	
		Через 2 недели	Через 4 недели
Исследование сыворотки крови			
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	$0,84 \pm 0,04$	$1,45 \pm 0,05$
	контроль	$0,89 \pm 0,06$	$1,52 \pm 0,05$
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	$0,53 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,05$
	контроль	$0,45 \pm 0,03$	$1,42 \pm 0,17$
Белок, г/л	опыт	$70,7 \pm 3,32$	$74,4 \pm 5,45$
	контроль	$66,6 \pm 2,82$	$67,5 \pm 3,0$
Холестерин, ммоль/л	опыт	$2,10 \pm 0,15$	$2,44 \pm 0,19$
	контроль	$2,57 \pm 0,26$	$2,55 \pm 0,27$
Мочевина, ммоль/л	опыт	$6,4 \pm 0,85$	$6,6 \pm 0,64$
	контроль	$4,9 \pm 0,27$	$5,2 \pm 0,55$
Ионы хлора, ммоль/л	опыт	$158,5 \pm 3,72$	$151,3 \pm 1,76$
	контроль	$162,9 \pm 1,24$	$149,9 \pm 1,32$
Исследование мочи			
Спонтанный диурез, мл за 18 ч	опыт	$4,1 \pm 0,74$	$3,6 \pm 0,55$
	контроль	$4,3 \pm 0,47$	$3,8 \pm 0,67$
Относительная плотность мочи, кг/л	опыт	$1,0187 \pm 0,003$	$1,0334 \pm 0,004$
	контроль	$1,0182 \pm 0,002$	$1,0178 \pm 0,020$
Содержание гиппуровой кислоты, ммоль	опыт	$0,118 \pm 0,02$	$0,075 \pm 0,02^*$
	контроль	$0,095 \pm 0,02$	$0,152 \pm 0,02$
Содержание ионов хлора, ммоль/л	опыт	$163,7 \pm 19,4^{**}$	$281,5 \pm 29,2^{**}$
	контроль	$66,5 \pm 13,3$	$65,3 \pm 11,1$
Белок, г/л	опыт	$0,56 \pm 0,07$	-
	контроль	$0,57 \pm 0,08$	-

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - отличие от контроля достоверно.
Note: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - the difference from the control is reliable.

увеличены по сравнению с контролем ($31,2 \pm 1,04$; $p < 0,01$).

Таким образом, ХФП в подостром эксперименте оказывает преимущественно гепатотропный эффект.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздей-

Сведения об авторах:

МАРТЫНОВА Нина Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, отдел экологии человека, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальных гигиенических исследований, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

ШАВЦОВА Галина Михайловна, главный врач, ФГБНУ «НИИ КПППЗ», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: nachmednii@yandex.ru

Information about authors:

MARTYNOVA Nina Andreevna, candidate of medical sciences, senior research associate, human ecology department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, senior research associate, the laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

SHAVTSOVA Galina Mikhailovna, chief physician, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nachmednii@yandex.ru

Таблица 2
Показатели функционального состояния крыс после однократной ингаляционной затравки ХФП
Table 2
The indices of the functional status of the rats after a single inhalation ChPhP priming

Показатель	Группа животных	Концентрация, мг/м ³		
		50,7	18,0	2,0
Частота дыхания в мин	опыт	137,3 ± 9,5	124,3 ± 6,8	129,1 ± 14,3
	контроль	118,5 ± 10,0	130,0 ± 14,7	138,4 ± 12,5
СПП, В	опыт	7,1 ± 0,41	6,9 ± 0,52	7,9 ± 0,52
	контроль	7,4 ± 0,52	6,8 ± 0,52	7,9 ± 0,41
Температура тела, °С	опыт	37,9 ± 0,12	37,9 ± 0,06	37,7 ± 0,19
	контроль	37,8 ± 0,12	37,7 ± 0,08	37,7 ± 0,19
Общая двигательная активность	опыт	23,3 ± 2,58	14,6 ± 2,37	18,1 ± 2,58
	контроль	20,4 ± 2,37	15,5 ± 2,58	15,2 ± 3,09
Длительность гексеналового сна, мин	опыт	53,7 ± 4,12	54,2 ± 5,36	32,9 ± 5,25
	контроль	48,6 ± 5,67	46,7 ± 8,29	34,7 ± 2,16
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	1,39 ± 0,05*	1,07 ± 0,07	1,29 ± 0,09
	контроль	1,23 ± 0,03	1,02 ± 0,06	1,24 ± 0,10
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,81 ± 0,05	0,67 ± 0,05	0,68 ± 0,06
	контроль	0,68 ± 0,05	0,55 ± 0,04	0,58 ± 0,04
Спонтанный диурез, мл за 18 ч	опыт	3,80 ± 0,41*	3,8 ± 0,73	4,0 ± 0,59
	контроль	2,29 ± 0,33	4,4 ± 0,47	3,5 ± 0,48
Общее количество ионов хлора в моче, ммоль/л	опыт	0,607 ± 0,08**	0,443 ± 0,03	0,381 ± 0,08
	контроль	0,263 ± 0,05	0,492 ± 0,05	0,302 ± 0,06

Примечания: * p < 0,05; ** p < 0,01 - отличие от контроля достоверно; СПП - суммационно-пороговый показатель.
Notes: * p < 0.05; ** p < 0.01 - the difference from the control is reliable; SPP - summation-threshold index.

твия в опытах на крысах были испытаны концентрации ХФП, равные 50,7 и 18,0 мг/м³ (концентрации достигались при нагревании вещества до 100°С и 70°С соответственно) и 2,0 мг/м³ (при нормальных условиях). При нагревании ХФП 17,8 % концентрации составлял аэрозоль и 82,2 % – пары.

Из таблицы 2 видно, что концентрации ХФП 18,0 и 2,0 мг/м³ не вызвали достоверных изменений избранных показателей, т.е. были недействующими. За Lim_{ac} нами принята концентрация 50,7 мг/м³, при которой выявлено достоверное повышение активности АсАТ сыворотки крови, увеличение спонтанного диуреза и общего количества ионов хлора в моче.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХФП относится к умеренно опасным веществам. Обладает малой способностью к кумуляции. Ока-

зывает умеренное раздражающее действие на кожу и слабое – на слизистые оболочки глаз. Способен проникать через неповрежденную кожу. В подостром эксперименте оказывает преимущественно гепатотропный эффект. Величина ОБУВ ХФП, рассчитанная по уравнениям (№ 2,9-11, 64), рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000-85) с учетом DL₅₀, Lim_{ac}, C_{cum}, равна 1,97 мг/м³.

Учитывая изложенное, рекомендован и законодательно утвержден ОБУВ 1,1,3-трихлор-3-фенилпропана в воздухе рабочей зоны 2 мг/м³, агрегатное состояние – пары, с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз» (ГН 2.2.5.2308-07). Метод контроля в воздухе рабочей зоны – фотометрический. Соблюдение указанного норматива обеспечит минимизацию риска здоровью работающих.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Rakhmanin YuA. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions of the environment. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(8): 701-707. Russian (Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 701-707).
2. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Shigan EE. Implementation of the WHO global efforts plan for the protection of workers' health in the Russian Federation. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015; (9): 4-10. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 4-10).
3. Kurylandsky BA, Filov VA. General toxicology. M.: Medicine Publ., 2002. 608 p. Russian (Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. М.: Медицина, 2002. 608 с.).
4. Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Martynova NA, Gorokhova LG. Hygienic regulation of 3-bromophenol as a basis for predicting occupational health risk in workers. *Medicine in Kuzbass*. 2015; (2): 53-55. Russian (Захаренков В.В., Олещенко А.М., Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Гигиеничес-

кое регламентирование 3-бромфенола как основа прогнозирования профессионального риска здоровью работающих // Медицина в Кузбасе. 2015. № 2. С. 53-55).

5. Martynova NA, Gorokhova LG, Romanova TV. Toxicological evaluation of fluoxetine as a basis for its hygienic regulation in occupational air. *Toxicological Herald*. 2013; (6): 16-20. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г., Романова Т.В. Токсикологическая оценка флуоксетина как основа его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны // Токсикологический вестник. 2013. № 6. С. 16-20).
6. Martynova NA, Zakharenkov VV, Oleshchenko AM, Gorokhova LG. Hygienic standardization of 2-formylphenoxyethane acid in the air of the working zone. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(7): 633-636. Russian (Мартынова Н.А., Захаренков В.В., Олещенко А.М., Горохова Л.Г. Гигиеническое нормирование 2-формилфеноксизтановой кислоты в воздухе рабочей зоны // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 7. С. 633-636).
7. Requirements for carrying out of experimental researches for substantiation of the maximum permissible concentrations of industrial chemical allergens in the air of work air and the atmosphere. *Methodology instructions*. М., 1997. 48 p. Russian (Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы: методические указания. М., 1997. 48 с.).
8. Navakatikyan MA, Platonov LA. Labyrinth for the study of the motion activity in white rats. *Hygiene and sanitation*. 1988; (2): 60-62. Russian (Навакатилян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс // Гигиена и санитария. 1988. № 2. С. 60-62).

