

Экспериментальные исследования

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Горохова Л.Г.^{1,2}, Михайлова Н.Н.^{1,2}

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ 4-ХЛОРБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ КАК ОСНОВА ЕЁ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ

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

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

Введение. Одним из эффективных способов обеспечения химической безопасности работающих является гигиеническое нормирование химических веществ в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы. С целью нормирования изучены параметры токсичности 4-хлорбензойной кислоты (ХБК). Экспериментальные гигиенические 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. Параметры острой ингаляционной токсичности ХБК определяли при проведении эксперимента в камере для ингаляционных затравок, анализ количества вещества в воздухе камер проводили спектрофотометрическим методом. Обработку и интерпретацию полученных результатов проводили с использованием программного комплекса Statistic 10.0.

Результаты. Средняя смертельная доза 4-хлорбензойной кислоты при пероральном введении для мышей обоих полов (самцов и самок соответственно) и крыс-самок составила 1450, 1100 и 4300 мг/кг. Мыши оказались более чувствительными к ХБК: коэффициент видовых различий равен 3,9. Местного раздражающего действия на кожу 4-хлорбензойная кислота не оказывает, кожно-резорбтивным эффектом не обладает. Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз оценивается как слабое. Способность к материалному накоплению в организме у ХБК средняя: коэффициент кумуляции равен 4,7. Способности вещества вызывать аллергические реакции при исследовании не обнаружено. В подостром эксперименте оказывает токсическое действие преимущественно на гепаторенальную систему. Пороговый показатель острого ингаляционного действия составляет 50 мг/м³.

Заключение. 4-хлорбензойная кислота по величинам среднесмертельных доз относится к III классу опасности (группа умеренно опасных веществ). Ориентировочный безопасный уровень воздействия в воздухе рабочей зоны для 4-хлорбензойной кислоты рекомендован на уровне 1 мг/м³. Соблюдение указанного норматива содержания вещества в воздухе производственных помещений способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Ключевые слова: 4-хлорбензойная кислота; токсичность; гигиеническое нормирование.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Михайлова Н.Н. Оценка токсичности 4-хлорбензойной кислоты как основа ее гигиенического нормирования. *Гигиена и санитария*. 2019; 98 (7): 729-733. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-729-733>

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

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи, утверждение окончательного варианта статьи – Михайлова Н.Н.; концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, сбор и обработка экспериментального материала – Горохова Л.Г.

Поступила 21.02.2019

Принята к печати 27.05.19

Опубликована 08.2019

Gorokhova L. G.^{1,2}, Mikhailova N. N.^{1,2}

EVALUATION OF THE TOXICITY OF 4-CHLOROBENZOIC ACID AS THE BASIS OF ITS HYGIENIC RATING

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

²Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. One of the effective ways to ensure the chemical safety of workers is the hygienic rating of chemicals in the air of the working area.

Materials and methods. In order to ration, the toxicity indices of 4-chlorobenzoic acid (CBA) were studied. Experimental hygienic studies were conducted on outbred white rats and mice, rabbits and guinea pigs. The functional state of the organs of white rats was assessed on the base of a number of biochemical, physiological, hematological, and morphological indices. The indices of acute inhalation CBA toxicity were determined during the experiment in the seed chambers, the concentration of the substance was adjusted using the spectrophotometric method. Statistical processing of the data obtained was made by using the program "Statistics 10.0".

Results. The average lethal dose of 4-chlorobenzoic acid when administered orally for mice of both sexes and female rats accounted for of 1.450, 1.100, and 4.300 mg/kg respectively. Mice were more sensitive to CBA, the coefficient of species differences is of 3.9. 4-Chlorobenzoic acid does not have a local irritant effect on the skin and does not have a skin-resorptive effect. Irritant effect on the mucous membranes of the eyes is poor. The ability to material accumula-

tion in the body of CBA is moderate: the cumulation coefficient amounts to 4.7. The ability of a substance to cause allergic responses in the study was not detected. In the subacute experiment, it has a toxic effect mainly on the hepatorenal system. The threshold of acute inhalation action accounts for 50 mg/m³.

Conclusion. 4-Chlorobenzoic acid in terms of average lethal doses belongs to the group of moderately hazardous substances (III class of danger). A tentative safe level of exposure to CBA in the air of the working area is recommended at 1 mg/m³. Compliance with this standard will minimize the risk to the health of workers.

Key words: 4-chlorobenzoic acid; toxicity; hygienic rating.

For citation: Gorokhova L.G., Mikhailova N.N. Evaluation of the toxicity of 4-chlorobenzoic acid as the basis of its hygienic rating. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(7): 729-733. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-7-729-733>

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, MD, Ph.D., leading researcher of the Laboratory of molecular-genetic and experimental researches of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about the author:

Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>; Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Contribution: Editing, responsibility for the integrity of all parts of the article, approval of the final version of the article – Mikhailova N.N.; the concept and design of the study, writing and editing text, the collection and processing of experimental material – Gorokhova L.G.

Received: 21 February 2019

Accepted: 27 May 2019

Published: August 2019

Введение

Охрана и укрепление здоровья работников химической отрасли производства является важнейшей задачей медицины труда. К сожалению, технологические процессы в промышленности, в том числе и в химико-фармацевтической, не всегда обеспечивают достижение безопасных допустимых уровней вредных производственных воздействий на организм работающих, что приводит к высокому уровню профессиональной заболеваемости [1–3].

В настоящее время в мире синтезировано и активно используется в производстве более 30 млн химических веществ, и лишь 15% из них подробно изучены в токсикологическом плане, т. е. имеет место существенное отставание оценки безопасности химических веществ от темпов их разработки и внедрения в практическую деятельность [4, 5]. В условиях широкого использования синтезируемых веществ необходима разработка комплекса мер, способных повысить уровень раннего выявления и снижения риска развития профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний [6–8]. Для предупреждения интоксикации организма работающих промышленными ксенобиотиками важной превентивной мерой является установление и соблюдение гигиенических нормативов (предельно допустимые концентрации, ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ)) в воздухе производственных помещений [9–11]. Гигиеническое нормирование – эффективный способ обеспечения химической безопасности населения [12–14].

Нами изучены токсические свойства 4-хлорбензойной кислоты (ХБК) – полупродукта синтеза цетиризина – действующего вещества лекарственного препарата «Зиртек» [15], с целью гигиенического нормирования её содержания в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы

4-хлорбензойная кислота (C₇H₅ClO₂) – белый мелкокристаллический порошок, нерастворимый в воде, но легко растворимый в спиртах.

В экспериментах использовались аутбредные белые мыши и крысы, морские свинки светлой масти и кролики. Все работы с животными проводили согласно требованиям приказа Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г., регламентирующего использование лабораторных животных

для научных целей. Токсичность ХБК изучали при разных способах введении вещества (пероральном, перкутанном и 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).

Анализ состояния подопытных животных проводили с использованием результатов обследования интегральных параметров, показателей клинических и биохимических анализов крови и мочи, морфологических данных [16–19]. Проверку наличия у ХБК раздражающего действия на неповреждённые кожные покровы проводили в соответствии с методическими указаниями «Оценка действия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79). Концентрацию ХБК в воздухе затравочных камер определяли спектрофотометрически. Интерпретацию полученных числовых результатов проводили с использованием программного комплекса Statistica 10.0.

Результаты

Полученные при пероральном введении в виде масляной эмульсии величины средней смертельной дозы (DL₅₀) ХБК для крыс и мышей-самок составили соответственно 4300 (3441 ÷ 5376) и 1100 (872 ÷ 1393) мг/кг (метод J. Litchfield и F. Wilcoxon), для мышей-самцов – 1450 ± 195,3 мг/кг (метод одной точки по B.L. Van der Waerden) [20, 21]. Коэффициент видовых различий составил 3,9; мыши оказались более чувствительными к воздействию ХБК. Не отмечено значительных различий в действии вещества на животных разного пола: коэффициент половой чувствительности равен 1,3.

Острая интоксикация животных характеризовалась рядом клинических проявлений: снижением двигательной активности, мышечной релаксацией, рассогласованностью движений; у крыс наблюдались приступы клонико-тонических судорог. При прогрессирующем понижении температуры тела гибель наступала в течение 24 ч после введения ХБК в желудок. Морфологическое исследование погибших животных выявило наличие выраженных сосудистых расстройств во всех внутренних органах и мозге,

которые проявлялись в виде полнокровия, наличия многочисленных периваскулярных кровоизлияний, стазов в капиллярах мозга. Также отмечено набухание цитоплазмы эпителия в извитых канальцах почек и слабые проявления раздражения со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта.

Нанесение мази ХБК 20-кратно на кожу 2/3 длины хвостов крыс и 10-кратно на кожу морских свинок не выявило признаков резорбции ксенобиотика через неповрежденную кожу: не наблюдалось симптомов местного действия и общей интоксикации, гибель животных не отмечена. Воздействие ХБК на кожные покровы не обнаружило также проявлений местного раздражающего действия. Внесение в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг вещества в нативном виде вызывало кратковременное слезотечение и гиперемию слизистой, проходящую к началу вторых суток, что позволяет отнести ХБК к веществам, обладающим слабой степенью раздражающего действия на слизистые оболочки глаз.

Аллергизирующие свойства ХБК исследованы в экспериментах на морских свинках светлой масти с использованием методики повторных эпикутанных аппликаций согласно «Требованиям к постановке экспериментальных исследований по обоснованию предельно допустимых концентраций промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосфере» (МУ 1.1.578-96). Аллергенных свойств у вещества при нанесении 30% мази ХБК на вазелиновой основе не обнаружено. Способность к накоплению в организме у ХБК следует оценивать как среднюю: коэффициент кумуляции (C_{cum}), определяемый по методу R.K. Lim et al., равен 4,7.

С целью изучения характера токсического действия ХБК проведён подострый эксперимент (введение перорально 0,1 DL_{50} в течение 30 сут) [22, 23]. Обследование в конце затравки опытных животных выявило увеличение активности ориентировочно-исследовательской реакции животных – направленной горизонтальной и вертикальной двигательной активности в лабиринте [24] в сравнении с контролем (см. таблицу).

В течение подострого эксперимента не наблюдалось изменений СПП и температуры тела. Исследование биохимических параметров сыворотки крови на всём протяжении затравки выявило достоверно значимое увеличение активности ферментов: холинэстеразы – маркера сохранения белоксинтезирующей функции печени [25, 26], и аспартаттрансаминазы – индикатора цитолиза гепатоцитов при различных патологиях [27–29]. Уровень глюкозы в сыворотке крови на всём протяжении затравки не отличался от контроля. Исследование мочи с целью определения функционального состояния почек показало достоверно значимое увеличение спонтанного водного диуреза у опытных животных при снижении относительной плотности мочи. Уровень мочевины в сыворотке крови не отличался от контрольных показателей. Исследование периферической крови опытных животных не выявило отклонений от контроля. Патоморфологическое исследование органов животных, выведенных из эксперимента после окончания затравки, показало наличие умеренно выраженной жировой дистрофии печёночных клеток и клеток эпителия извитых канальцев почек (окраска суданом). В цитоплазме гепатоцитов опытных животных уменьшено содержание гликогена по сравнению с контролем.

Определение порога острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) проведено в опытах на крысах в условиях однократной динамической затравки в течение 4 ч. Исследования проводили при концентрациях ХБК в воз-

Параметры состояния крыс при 4-недельном подостром эксперименте

Исследуемый показатель	Срок обследования	
	14-е сутки	28-е сутки
<i>Интегральные параметры состояния организма крыс</i>		
Суммационно-пороговый показатель (СПП), В	$6,9 \pm 0,52$ $6,2 \pm 0,27$	$6,4 \pm 0,51$ $6,4 \pm 0,36$
Ректальная температура, °С	$38,4 \pm 0,08$ $38,4 \pm 0,11$	$38,4 \pm 0,11$ $38,4 \pm 0,11$
Горизонтальная двигательная активность	$6,3 \pm 0,63$ $5,4 \pm 0,63$	$4,4 \pm 0,63^*$ $2,6 \pm 0,49$
Вертикальная двигательная активность	$9,9 \pm 0,99$ $8,6 \pm 0,88$	$7,1 \pm 0,69^{**}$ $3,8 \pm 0,36$
<i>Биохимические показатели сыворотки крови</i>		
Активность аспартатамино-трансферазы, ммоль/(ч · л)	$1,19 \pm 0,06$ $1,25 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,031^*$ $1,05 \pm 0,024$
Активность аланинаминотрансферазы, ммоль/(ч · л)	$0,65 \pm 0,03$ $0,62 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,061$ $0,60 \pm 0,038$
Активность холинэстеразы, ммоль/(ч · л)	$115,4 \pm 8,29^*$ $82,6 \pm 7,71$	$77,3 \pm 6,91^{**}$ $34,2 \pm 4,62$
Глюкоза, ммоль/л	$6,40 \pm 0,13$ $6,60 \pm 0,18$	$8,31 \pm 0,17$ $8,38 \pm 0,17$
Мочевина, ммоль/л	$7,39 \pm 0,66$ $6,58 \pm 0,65$	$4,00 \pm 0,35$ $3,86 \pm 0,32$
<i>Исследование мочи</i>		
Спонтанный водный диурез, мл/18 ч	$5,4 \pm 0,36$ $2,6 \pm 0,44$	$7,2 \pm 0,61^{**}$ $3,8 \pm 0,41$
Относительная плотность мочи, кг/л	$1,025 \pm 0,002^*$ $1,040 \pm 0,005$	$1,020 \pm 0,0017$ $1,031 \pm 0,0036$
Общий белок, мг	$0,17 \pm 0,01$ $0,25 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,03$ $0,16 \pm 0,02$

Примечание. Отличия от контроля достоверны при: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; в числителе – опыт, в знаменателе – контроль.

духе камер ингаляционного воздействия, составляющих $11,5 \pm 2,04$, $50,0 \pm 5,66$ и $92,5 \pm 15,7$ мг/м³. Достоверное повышение активности животных в лабиринте и холинэстеразы в сыворотке крови выявлено при воздействии ХБК в концентрации 92,5 мг/м³, что характеризует исследуемую концентрацию как действующую. У опытных животных, подвергшихся воздействию ксенобиотика в затравочной камере в концентрации 11,5 мг/м³, ни по одному из показателей не отмечено достоверных изменений, данная концентрация ХБК может считаться недействующей. Концентрация ХБК, равная 50 мг/м³, при которой отмечено снижение спонтанного диуреза и увеличение направленной горизонтальной двигательной активности животных в лабиринте, была принята нами как Lim_{ac} .

Обсуждение

Данные о токсичности ХБК в открытой печати, в том числе и зарубежной, отсутствуют, гигиенические нормативы для неё не определены. Согласно нашим исследованиям ХБК по величинам DL_{50} относится к веществам III класса опасности (класс умеренно опасных веществ). Раздражающее действие на слизистые оболочки глаз слабое. Местного раздражения на кожные покровы не оказывает, способности к резорбции через неповрежденную кожу у ХБК также не обнаружено. Способность к материальному накоплению в организме у ХБК средняя. В подостром эксперименте выявлены гепато- и нефротропный эффекты.

Заключение

Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия была рассчитана согласно уравнениям 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 и составила 1,7 мг/м³.

При обосновании ОБУВ ХБК учитывали опыт гигиенического нормирования других хлорпроизводных органических аромакислот (2-гидрокси-3,6-дихлорбензойной, 2,3,6-трихлорбензойной и 2-метокси-3,6-дихлорбензойной кислот), для которых имеются утверждённые нормативы на уровне 0,6–1,0 мг/м³ [30].

Рекомендован ОБУВ ХБК в воздухе рабочей зоны 1 мг/м³, преимущественное агрегатное состояние вещества – аэрозоль. Соблюдение указанного норматива содержания вещества в воздухе производственных помещений способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Литература

(пп. 25, 26 см. References)

- 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.
- Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д. Гигиенические аспекты состояния здоровья работающих в химико-фармацевтическом производстве. *Медицина в Кузбассе*. 2017; 16(3): 11-6.
- 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. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-6-38-42
- Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701-7. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707
- Рахманин Ю.А. Концептуальные и методологические аспекты гигиены как основы развития профилактического здравоохранения. *Russian Journal of Rehabilitation Medicine*. 2017; (1): 57-78.
- Мещачкова Н.М., Шаяхметов 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. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274
- 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. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129
- 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. DOI: 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12
- 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.
- 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; 95(7): 633-6. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-7-633-636
- Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д. Гигиенические аспекты состояния здоровья работающих в химико-фармацевтическом производстве. *Медицина в Кузбассе*. 2017; (3): 11-6.
- Штабский Б.М., Гжегоцкий М.Р., Шафран Л.М. Элементы системного подхода в гигиеническом нормировании ксенобиотиков. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(3): 311-5. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315
- Русаков Н.В. Методологические проблемы неинфекционной эпидемиологии и гигиены при химическом загрязнении окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(9): 797-800. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-797-800
- Соседова Л.М. Экспериментальные модели в системе химической безопасности работающих. В кн.: *Здоровье населения и окружающая среда: Материалы Всероссийской конференции*. Иркутск; 2017: 198-203.
- Рейтер Й., Тринка П., Барта Ф., Шмиг Д., Надь К., Верецкейне Д.Д., Немец Н., Цлементиш Д., Тёмпе П., Ваго П. Способ получения {2-[4-(альфа-фенил-п-хлорбензил)пиперазин-1-ил]-этокси}-уксусной кислоты и новые промежуточные соединения. Патент РФ № 2248974; 2000.
- Горохова Л.Г., Соседова Л.М., Мартынова Н.А. Доклиническое исследование как основа гигиенического нормирования производных бензофурана. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (7): 30-3.
- Соседова Л.М., Филиппова Т.М. Роль биомоделирования в системе химической безопасности человека. *Экология человека*. 2017; (7): 46-52.
- 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*. Москва-Ярославль: ООО «Фототайф»; 2018.
- Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Бугаева М.С. Патоморфологические аспекты хронического отравления флуоксетином. *Вестник судебной медицины*. 2013; 3(2): 35-8.
- Токарев А.Н., Енгашев С.В. Острая токсичность препарата Дельцид. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*. 2010; (4): 122-4.
- Истомин А.В., Румянцев Л.А., Ветрова О.В., Михайлов И.Г., Федина И.Н. Гигиеническая безопасность нового агрохимиката. *Здоровье и окружающая среда*. 2016; (26): 228-31.
- Каркищенко Н.Н. Классические и альтернативные модели в лекарственной токсикологии. *Биомедицина*. 2006; (4): 1-23.
- 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.
- Навакатикян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс. *Гигиена и санитария*. 1988; (2): 60-2.
- Горохова Л.Г., Мартынова Н.А. Экспериментальное исследование гепатотоксичности флуоксетина. В кн.: *Современные проблемы медицины труда, гигиены и экологии человека: Материалы XLVI научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии»*. Кемерово: Примула; 2011: 24-7.
- Волощук О.Н., Копыльчук Г.П., Бучковская И.М. Активность маркерных ферментов печени при токсическом гепатите в условиях алиментарной депривации протеина. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; (8): 96-100.
- Галатенко А.Г. Моделирование токсического поражения печени на мелких лабораторных животных. 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 СКФНКИЦ ФМБА России*. Ессентуки; 2017: 158-70.
- Левина Э.Н., Гадаскина И.Д., ред. *Вредные вещества в промышленности. Органические вещества: Справочник*. Л.: Химия; 1985.

References

- 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 promyshlennaia ekologiya*. 2015; (9): 4-10. (in Russian)
- Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D. Hygienic aspects of health status of the workers in chemical and pharmaceutical production. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; 16(3): 11-6. (in Russian)
- Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavtsova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina truda i promyshlennaia ekologiya*. 2018; (6): 38-42. (in Russian). DOI: 10.31089/1026-9428-2018-6-38-42
- Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2016; 95(8): 701-7. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-701-707
- 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)
- Meshchakova N.M., Shayakhmetov S.F., Dyakovich 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. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-270-274

7. Popova A.Yu., Gurchich V.B., Kuzmin 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. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-12-1125-1129
8. 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. (in Russian). DOI: 10.31089/1026-9428-2018-8-4-12
9. Rakhmanin Yu.A., Sinityna O.O. Status and update tasks for improving the scientific and 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)
10. Martynova N.A., Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Gorokhova L.G. Hygienic standardization of 2-formylphenoxyethane acid in the air of working zone. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2016; 95(7): 633-6. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-7-633-636
11. Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D. Hygienic aspects of health status of the workers in chemical and pharmaceutical production. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; (3): 11-6. (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. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-3-311-315
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. (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-9-797-800
14. Sosedova L.M. Experimental models in the system of chemical safety of workers. In: *Public health and the environment: Materials of the All-Russian conference. [Zdorov'ye naseleniya i okruzhayushchaya sreda: Materialy Vserossiyskoy konferentsii]*. Irkutsk; 2017: 198-203. (in Russian)
15. Reiter J., Trinka P., Barta F., Shimig D., Nad' K., Veretskejne Donat D., Nemet N., Tslementish D., Tempe P., Vago P. Method for Preparing {2-[4-(alpha-phenyl-para-chlorobenzyl)piperazine-1-yl]ethoxy}-acetic Acid and New Intermediate Compounds. Patent RF № 2248974; 2000. (in Russian)
16. Gorokhova L.G., Sosedova L.M., Martynova N.A. Preclinical study as a basis for hygienic regulation of benzofuran derivatives. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (7): 30-3. (in Russian)
17. Sosedova L.M., Filippova T.M. The role of biosimulation in human chemical safety system. *Ekologiya cheloveka*. 2017; (7): 46-52. (in Russian)
18. Gus'kova T.A., Khokhlov A.L., Romanov B.K., Alyautdin R.N., Sinitina O.A., Speshilova S.A. et al. *Drug safety: from pre-clinic to clinic. [Bezopasnost' lekarstv: ot dokliniki k klinike]*. Moscow-Yaroslavl: OOO «Fotolayf»; 2018. (in Russian)
19. Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Bugaeva M.S. Pathological aspects of chronic poisoning with fluoxetine. *Vestnik sudebnoy meditsiny*. 2013; 3(2): 35-8. (in Russian)
20. Tokarev A.N., Engashev S.V. Acute toxicity Delcid. *Voprosy normativno-pravovogo regulirovaniya v veterinarii*. 2010; (4): 122-4. (in Russian)
21. Istomin A.V., Rummyantseva L.A., Vetrova O.V., Mikhailov I.G., Fedina I.N. Hygienic safety of a new fertilizer. *Zdorov'ye i okruzhayushchaya sreda*. 2016; (26): 228-31. (in Russian)
22. Karkisichenko N.N. Classic and alternative models in drug toxicology. *Biomeditsina*. 2006; (4): 1-23. (in Russian)
23. Birukova N.P., Rusakov S.V., Napalkova V.V. General principles of pre-clinical safety evaluation of pharmacological drugs for veterinary use. *Veterinarnyy vrach*. 2018; (1): 3-9. (in Russian)
24. 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; (2): 60-2. (in Russian)
25. Scheuplein R., Charnley G., Dourson M. Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2002. 35 (3): 429-47.
26. Boopathy R., Rajesh R.V., Darvesh S., Layer P.G. Human serum cholinesterase from liver pathological samples exhibit highly elevated arylacylamidase activity. *Clinica Chimica Acta*. 2007. 380 (1-2): 151-6.
27. Gorokhova L.G., Martynova N.A. Experimental study of fluoxetine hepatotoxicity. In: *Modern problems of occupational medicine, hygiene and human ecology: Materials of the XLVI scientific and practical conference with international participation "Hygiene, organization of healthcare and occupational pathology" and the seminar "Actual issues of modern occupational pathology"*. [Sovremennyye problemy meditsiny truda, gigiyeny i ekologii cheloveka: Materialy XLVI nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem «Gigiyena, organizatsiya zdorookhraneniya i profpatologiya» i seminar "Aktual'nyye voprosy sovremennoy profpatologii"]. Kemerovo: Primula; 2011: 24-7. (in Russian)
28. Voloshchuk O.N., Kopylchuk G.P., Buchkovskaia I.M. Activity of the marker liver enzymes under the conditions of toxic hepatitis and alimentary deprivation of protein. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; (8): 96-100. (in Russian)
29. 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 Federal'nogo Gosudarstvennogo Uchrezhdeniya "Severo-Kavkazskiy Federal'nyy Nauchno-Klinicheskiy Tsentr" Federal'nogo Mediko-Biologicheskogo Agentstva]. Essentuki; 2017: 158-170. (in Russian)
30. Levina E.N., Gadaskina I.D., eds. Harmful substances in industry. Organic substances: A handbook. [Vrednyye veshchestva v promyshlennosti. Organicheskiye veshchestva: Spravochnik.]. Leningrad: Khimiya; 1985. (in Russian)