

ГІГІЄНИЧНА РЕГЛАМЕНТАЦІЯ АНТРАЛЮ З ОБҐРУНТУВАННЯМ ДОПУСТИМОГО ВМІСТУ У ВИРОБНИЧОМУ СЕРЕДОВИЩІ ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

Б.П. Кузьмінов, доктор мед. наук, професор, Т.С. Зазуляк, кандидат біол. наук,

С.І. Матисік, асистент, В.А. Туркіна, кандидат біол. наук

Т.А. Альохіна, молодший наук. співробітник

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,
м. Львів, Україна

РЕЗЮМЕ. Проведено токсикологічну оцінку нового вітчизняного гепатопротектора Антраль з обґрунтуванням орієнтовно-безпечного рівня впливу його у повітрі робочої зони. Вивчення токсичних властивостей препарату в гострому та підгострому досліді при пероральному, інтраназальному та перкутанному введеннях проводилось на білих щурах, білих мишах, кролях та мурчаках. Критеріями токсичної дії на організм тварин, які були обрані, з урахуванням літературних даних та результатів власних досліджень при внутрішньошлунковому введенні, стали загальний стан тварин, показники фагоцитозу, протромбіновий індекс, поведінкові реакції, СПП (сумаційно-пороговий показник). Результати проведених експериментів свідчать про те, що за параметрами гострої токсичності Антраль відноситься до речовин помірно токсичних зі слабо вираженою міжвидовою чутливістю. В клінічній картині гострого отруєння переважають симптоми ураження центральної нервової системи. Резорбтивно-токсичні та місцево-подразнювальні ефекти при попаданні на шкіру та слизові оболонки відсутні. Виявлено виражену кумулятивну активність. На підставі отриманих експериментальних даних обґрунтовано орієнтовно безпечний рівень впливу Антралю в повітрі робочої зони - 1,0 мг/м³.

Ключові слова: Антраль, токсикологічна оцінка, повітря робочої зони

Вступ. Антраль – вітчизняний гепатопротектор для лікування гострих і хронічних гепатитів різного генезу, неалкогольної жирової хвороби печінки [1], а також препарат вибору при таких нозологічних станах, як атеросклероз, порушення згортання крові, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, обструктивна нефропатія, ускладнена інфекційно-запальним процесом тощо, за їхнього самостійного перебігу або на тлі хронічної патології печінки [2-4].

Інститут фармакології і токсикології НАМН Україна і ПАТ «Фармак» (м. Київ) розробили і налагодили промисловий випуск гепатопротектора Антраль.

Згідно з законодавством України промисловий випуск лікарських препаратів обумовлює розробку гігієнічного регламенту допустимого вмісту в об'єктах довкілля, і в першу чергу, у повітрі робочої зони.

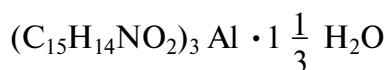
Виходячи з цього, метою нашої роботи була токсикологічна оцінка Антралю з обґрунтуванням його орієнтовного безпечного рівня впливу (ОБРВ) у повітрі робочої зони.

Матеріали та методи дослідження

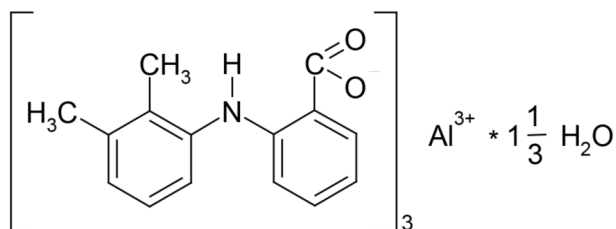
Антраль – трис-{N-(2,3-диметилфеніл)антранілато}алюміній [5].

Відносна молекулярна маса M_r :
771,8383

Емпірична формула:



Структурна формула:



Препарат помірно розчинний у хлороформі, практично нерозчинний у воді, 96% етиловому спирті, ацетоні і гексані.

Вивчення токсичних властивостей препарату в гострому та підгострому досліді

при пероральному, інтраназальному та перкутанному введеннях проводилось на білих щурах, білих мишах, кролях та мурчаках у відповідності до методичних вказівок [6-9].

Середньосмертельні дози (DL_{50}) визначали при пероральному введенні і розраховували за методом *Litchfield, Wilcoxon* та *Van der Waerden* [10].

Оцінку місцево-подразнюючої та резорбтивної дії препарату вивчали «пробірковим методом» шляхом занурення 2/3 хвоста білих щурів у суспензію препарату. Можливість впливу на слизові оболонки визначали шляхом внесення 50 мг нативного препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Впродовж 2 тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали за класифікацією A. Mayda і K. Chrusaielska [11]. Кумулятивні властивості вивчали в підгострому досліді за методикою Lim et al. [12]. Алергічні властивості речовини досліджували на мурчаках при епікутанній сенсibiliзації тварин. Розвиток алергенної перебудови організму тварин оцінювали за результатами провокаційних шкірних проб та шляхом підрахунку кількості базофілів і еозинофілів у периферичній крові сенсibiliзованих тварин.

Критеріями токсичної дії на організм тварин у гострому та підгострому експерименті, що були обрані, з урахуванням літературних даних та результатів власних досліджень при внутрішньошлунковому введенні стали: загальний стан тварин, показники фагоцитозу, протромбіновий індекс, поведінкові реакції, СПП (сумарно-пороговий показник), які оцінювали згідно з методиками [13]. Розрахунок величини ОБРВ Антралю було проведено за методичними вказівками [14]. Одержані результати співставляли з показниками норми у лабораторних тварин [15-16].

Результати та їх обговорення. Однократне пероральне введення Антралю щурам і мишам у дозах від 650,0 мг/кг до 750,0 мг/кг викликало розвиток гострого отруєння, в клінічній картині якого відзначались симптоми ураження центральної нервової системи. При введенні препарату в дозі 750 мг/кг у білих мишей спостерігалось короткочасне збудження, що три-

вало від 30 хв до 1,5 год. (тварини безладно пересувались по клітці), після чого рухова активність знижувалась, тварини залягали на живіт упродовж години від початку експерименту. Спостерігалось нечасте спастичне дихання; надалі – періодичні корчі. Загибель білих щурів і білих мишей реєструвалась, починаючи з 4 до 6 години спостереження. DL_{50} для білих мишей-самців становить 687 мг/кг, білих щурів-самців – 1255 мг/кг, білих щурів-самок – 1520 мг/кг (3 клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76). Розрахований КМЧ (коефіцієнт міжвидової чутливості) – 2,21 свідчить про слабо виражену міжвидову чутливість.

10-кратне занурювання хвостів білих мишей в суспензію Антралю (час експозиції 2 години) не викликало загибелі тварин, змін на шкірі та помітних ознак гострої інтоксикації.

Внесення 50 мг Антралю до кон'юнктивального мішка ока кроля не спричинило подразнюючої дії: 0 балів за класифікацією A. Mayda і K. Chrusaielska [13].

Однократну інгаляційну дію Антралю вивчали шляхом інтраназального введення препарату білим щурам-самцям у кількості 50 мг, що в перерахунку на концентрацію в повітрі становило 2000,0 мг/м³. Після введення препарату у тварин спостерігалась адинамія, порушення ритму дихання (тахіпноє, а потім зниження частоти дихальних рухів). Загибелі тварин за весь період спостереження не відмічено. Розрахункова середньосмертельна концентрація CL_{50} Антралю для білих щурів-самців становить 3253,5 мг/м³, що відповідає II класу небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76.

Для визначення порогу гострої інгаляційної дії Антралю інтраназально вводили до організму білих щурів у дозах 7,8 мг/кг та 23,4 мг/кг, що відповідало концентраціям у повітрі 50,0 мг/м³ та 150,0 мг/м³ [9].

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 150,0 мг/м³ на добу, статистично достовірно зменшувався протромбіновий час на 25% і збільшувались протромбіновий індекс на 29,7%, а також фагоцитарний індекс – 13,6% та фагоцитарна активність – 16,4%. На 2 добу спостерігалось зменшення протромбінового часу на 20,7% і збільшення індексів протромбінового на 30,2% і фагоцитарного на 15,4% відповідно.

За дії препарату в концентрації 50,0 мг/м³ зовнішні подразники. Сумарна DL₅₀ становила 2900 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції – 2,3 (речовина з вираженою кумулятивною активністю). Алергенна дія Антралю в досліджах на мурчаках не виявлена.

Розрахункові величини ОБРВ за методичними рекомендаціями [6] становили 0,87-1,93 мг/м³. В якості ОБРВ запропонована і затверджена МОЗ України величина 1,0 мг/м³.

Кумулятивну активність Антралю визначали шляхом його введення білим шурам-самцям у вигляді суспензії, починаючи з 0,1 DL₅₀ (122,5 мг/кг) і вище, шляхом збільшення дози в 1,5 раза кожні 4 доби [14]. Всього було проведено 24 введення. Загибель тварин відзначалась, починаючи з 5 доби. В клінічній картині отруєння спостерігалися гальмування рухової активності, тварини залягали на живіт, зниження частоти дихання, відсутність апетиту, тварини різко реагували на

зовнішні подразники. Сумарна DL₅₀ становила 2900 мг/кг. Коефіцієнт кумуляції – 2,3 (речовина з вираженою кумулятивною активністю). Алергенна дія Антралю в досліджах на мурчаках не виявлена.

Розрахункові величини ОБРВ за методичними рекомендаціями [6] становили 0,87-1,93 мг/м³. В якості ОБРВ запропонована і затверджена МОЗ України величина 1,0 мг/м³.

Висновок

Орієнтовно безпечний рівень впливу Антралю у повітрі робочої зони хіміко-фармацевтичних підприємств становить 1,0 мг/м³ агрегатний стан аерозоль. Гігієнічний регламент затверджено МОЗ України.

ЛІТЕРАТУРА

1. Самогальська О.Є. Ефективність препарату "Антраль" при неалкогольній жировій хворобі печінки. / О.Є. Самогальська // Лікарські засоби. – №5, 2009. – С.85 – 88.
2. Фролов В.М. Антраль - Эффективный препарат для лечения заболеваний печени. / В.М. Фролов, А.С. Григорьева // Український медичний часопис. – №2 (34) – III/IV 2003. – С. 65 – 68.
3. Черткова Н.М. Ефективність використання Антралю в комплексному лікуванні виразкової хвороби на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи / Н.М. Черткова // Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології. – 1999. – №3 (23). – С. 268 – 278.
4. Фролов В.М. Досвід і перспективи застосування нового препарату "Антраль" у клінічній практиці. / В.М. Фролов, Г.С. Григор'єва, І.В. Лоскутова // Фармакологічний вісник. – №2. – 2000. – С. 2–5.
5. Ошивалова О.О. Актуальність гепатопротекторної терапії у хворих на псоріаз / О.О. Ошивалова // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – № 1 (44). – 2012. – С.129–130.
6. Методичні вказівки по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць” (затв. наказом МОЗ України № 544 від 21.10.2005 р.). – К., 2005. – 19с.
7. Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи. –М., 1979. –12 с.
8. Методические указания по постановке исследований по гигиеническому нормированию промышленных аллергенов в воздухе рабочей зоны. – Рига, 1980. – 23 с.
9. Методические рекомендации по использованию поведенческих реакций животных в токсикологических исследованиях для целей гигиенического нормирования. Киев, 1980.
10. Van der Waerder B.Z. Wirksamkeits und Konzentrations. Bestimmung durch tierversuche/ B.Z. Van der Waerder// – Arch exp Path, 1940 Bd. – V.195. – P.389 – 412.
11. Maida A. / Maida A., Chrusaielska K. //Medicine Pracy. – 1965. – V.XXXIV.–P.321 – 396.
12. A metod for the watnation of comulation and tolerance Bei the determination of acute and subschiranje median effective doses / Lim K.S. [et al.] //Archives Intern. Pharmacodynam. – 1963. – V.130. – P.336 – 353.
13. Сперанский С.В. Методические рекомендации по определению суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента / С.В. Сперанский. – Новосибирск. – 1975. – 27 с.
14. Методические указания по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. – М.,1985. – 34 с.
15. Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И.В. Саноцкий, И.П. Уланова – М.: Медицина,1975. – 76 с.
16. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / [И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, О.В. Шефтель, Ф.А. Оникиенко] – М., Медицина, 1978. – 176 с.

**ГИГИЕНИЧЕСКАЯ РЕГЛАМЕНТАЦИЯ АНТРАЛЯ С ОБОСНОВАНИЕМ ДОПУСТИМОГО СОДЕРЖАНИЯ
В ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЕ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕДПРИЯТИЙ**

Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк, С.И. Матысик, В.А. Туркина, Т.А. Алёхина

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого, Львов, Украина

РЕЗЮМЕ. Проведена токсикологическая оценка нового отечественного гепатопротектора Антраль с обоснованием ориентировочно безопасного уровня воздействия его в воздухе рабочей зоны. Изучение токсических свойств препарата в остром и подостром опытах при пероральном, интраназальном и перкутанном вводах проводилось на белых крысах, белых мышах, кроликах и морских свинках.

Критериями токсического действия на организм животных, которые были выбраны с учетом литературных данных и результатов собственных исследований при внутрижелудочном введении, стало общее состояние животных, показатели фагоцитоза, протромбиновый индекс, поведенческие реакции, СПП (сумационно-пороговый показатель). Результаты проведенных экспериментов свидетельствуют о том, что по параметрам острой токсичности, Антраль относится к веществам умеренно-токсичным со слабо выраженной межвидовой чувствительностью. В клинической картине острого отравления преобладают симптомы поражения центральной нервной системы. Резорбтивно-токсические и местно-раздражающие эффекты при попадании на кожу и слизистые оболочки отсутствуют. Выявлена выраженная кумулятивная активность. На основании полученных экспериментальных данных обоснован ориентировочно безопасный уровень воздействия "Антраль" в воздухе рабочей зоны - 1,0 мг/м³.

Ключевые слова: "Антраль", токсикологическая оценка, воздух рабочей зоны

HYGIENIC REGULATION OF "ANTRAL" WITH JUSTIFICATION OF PERMISSIBLE CONTENT IN THE PRODUCTION ENVIRONMENT OF CHEMICAL-PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

B. Kuzminov, T. Zazulyak, S. Matysik, V. Turkina, T. Alyokhina

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

SUMMARY. Toxicological valuation of a new domestic hepatoprotector "Antral" with the substantiation rather safely of level of its influence in the air of working zone was conducted. Study of toxic properties of medication in acute and subacute investigations in intraoral, intranasal and percutaneous injections was carried out on white rats, mice, rabbits and guinea-pigs. Different researches and results of own investigations at intragastric injections were taken into consideration. Criteria of toxic influence the bodies of animals which were chosen have become the general state of animals, indicators of phagocytosis, prothombin index, behavioral reaction, summation-threshold index. Results of the carried experiments tell that "Antral" concerning parameters of acute toxicity refers to moderate toxic substances with weakly expressed among species sensitivity. Clinical picture of acute poisoning shows symptoms of affection of central nervous system. Resorptive-toxic and local irritating effects are absent when it comes to skin and mucous membranes. Cumulative activity was revealed. Concerning received experimental indexes rather safely level of influence of "Antral" in the air of working zone - 1,0 mg/m³.

Key words: "Antral" toxicological valuation, the air of the working zone

Надійшла до редакції 1.06.2016 р.