

## РЕГЛАМЕНТУЮЧА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК 641.71:66:547.546

# ОБГРУНТУВАННЯ ОРІЄНТОВНО БЕЗПЕЧНОГО РІВНЯ ВПЛИВУ НІТРОКСОЛІНУ У ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ ВИРОБНИЧИХ ПРИМІЩЕНЬ

Б.П. Кузьмінов, доктор мед. наук,

Т.С. Зазуляк, кандидат біол. наук, Г.І. Яськів, В.А. Туркіна, кандидат біол. наук

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

**РЕЗЮМЕ.** У гострих та субхронічних експериментах на лабораторних тваринах (щурі, миші, мурчаки, кролики) встановлювали параметри токсичності лікарського препарату – нітроксолін, шляхом введення перорально, інтраназально, через шкірні покриви. Встановлено, що препарат за критерієм гострої токсичності відноситься до помірно небезпечних речовин, володіє слабкою кумулятивною активністю, слабкою подразнювальною дією на шкіру та слизові оболонки, викликає алергенну перебудову організму. Величина орієнтовно безпечного рівня впливу нітроксоліну у повітрі робочої зони становить  $5 \text{ мг/м}^3$ .

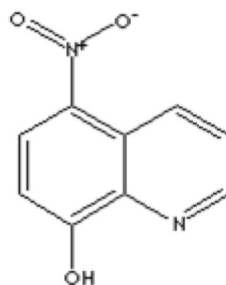
**Ключові слова:** нітроксолін, гостра токсичність, подразнювальна дія, алергенні властивості, кумулятивна активність, орієнтовно безпечний рівень впливу.

**Вступ.** Інфекції нирок і сечових шляхів – у структурі нефрологічної патології посідають друге місце серед усіх інфекційних захворювань людини [1]. Для їхнього лікування, як правило, застосовують антибіотики і хіміопрепарати, зокрема уроантисептики [2]. Нині, незважаючи на великий вибір антимікробних засобів, як і раніше, до схеми лікування включають добре вивчене похідне хінолонової кислоти – нітроксолін, що діє за механізмом хелатування [3]. Препарат блокує функцію ферменту, зв'язуючи іони металів у ферментах мікроорганізмів, тим самим запобігаючи сполученню цих ферментів із специфічним субстратом. Це призводить до бактеріостатичного, бактерицидного і фунгіцидного ефекту. В субінгібуючих концентраціях у сечі нітроксолін як у вихідному стані, так і в глюкуронідній формі пригнічує фіксацію уропатогенної бактерії *Escherichia coli* в епітелії сечостатевого тракту. Нітроксолін ефективний щодо широкого спектра грам-позитивних, грамотригативних бактерій і грибів. Спектр його антибактеріальної та протигрибкової активності поширюється на більшість мікроорганізмів, що інфікують сечовивідні шляхи [4]. Нітроксолін випускається декількома хіміко-фармацевтичними підприємствами: ПАТ «Київський вітамінний завод» (м. Київ), ПАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод» (м. Київ), ПАТ «Техно-

лог» та ПАТ «Вітаміни» (м. Умань, Черкаська область). Форма випуску – таблетки, вкриті плівковою оболонкою у дозі 0,05 г по 10 таблеток у блістері.

**Мета роботи.** Наукове обґрунтування орієнтовно безпечного рівня впливу (ОБРВ) нітроксоліну у повітрі робочої зони.

**Матеріали і методи дослідження.** Нітроксолін – 5-нітро-8-хінолінол. Синоніми: 5-НОК, Нібіол, 5-нітро-8-оксихінолін, Нітрокс, 5-Nitrox, 5-Nitroxine, Nibiol, Nitroquinolines, Noxin, Uritrol. CAS № 4008-48-4. Емпірична формула:  $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3$ , структурна формула:



Молекулярна маса: 190,16. Температура плавлення:  $182^\circ\text{C}$ . Питома вага  $1,549 \text{ г/см}^3$  (за  $t 22^\circ\text{C}$ ). Легко розчинний у лугах та кислотах. Розчиняється у льодяній оцтовій кислоті, бензолі, ізоамілацетаті, ізоаміловому спирті. Слаборозчинний у 95% спирті. Малорозчинний у воді, розчинність за  $t 25^\circ\text{C}$  становить  $3,73 \text{ г/л}$  препарату. Важко розчинний у хлороформі, в ацетоні.

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА  
ТОКСИКОЛОГІЯ**

За зовнішнім виглядом нітроксолін – це порошок від коричнево-жовтого до коричневого кольору. Агрегатний стан у повітрі робочої зони – аерозоль дезінтеграції. Ступінь чистоти препарату – 99%.

Токсикологічну оцінку нітроксоліну проводили згідно з методичними вказівками «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць» [5] та «Методическими рекомендациями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» [6].

Параметри гострої токсичності нітроксоліну при внутрішньошлунковому введенні встановлювали на статевозрілих безпородних білих щурах з масою тіла 200-220г та білих безпородних мишах з масою тіла 20-24 г. Експериментальні групи включали по 6-10 особин кожна і складалася шляхом формування ранжувальних рядів за зростаючою масою тіла. Нітроксолін вводили у вигляді водної суспензії у дозах від 600 мг/кг до 1200 мг/кг.

Середньосмертельні дози ( $DL_{50}$ ) визначали при пероральному введенні у вигляді суспензій водного розчину та розраховували за методом Litchfield і Wilcoxon [7] і Van der Waerden [8].

Інгаляційну токсичність досліджували на білих щурах шляхом інтраназального введення розчину нітроксоліну різної концентрації.

Місцево-подразнювальну та шкірно-резорбтивну дію нітроксоліну вивчали “пробірочним методом” шляхом занурювання 2/3 хвоста білих щурів у водний розчин препарату згідно з “Методическими указаниями по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи” [9].

Вивчення місцевого впливу нітроксоліну на слизові оболонки проводили шляхом внесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Оцінку пошкоджуючої дії здійснювали за класифікацією А. Majda і К. Chrusaielska [10].

Кумулятивну активність нітроксоліну вивчали за методом R.K. Lim et all [11].

Вивчення алергенної дії нітроксоліну проводили на мурчаках згідно з методичними вказівками [12]. Статистичну оброб-

ку отриманих даних проводили за В.Б. Прозоровським [13].

**Результати та обговорення.** Проведеними дослідженнями встановлено, що  $DL_{50}$  нітроксоліну при пероральному надходженні в організм білих щурів-самок становить 980 (852-1127) мг/кг, білих щурів самців – 835 мг/кг, білих мишей-самців – 660 мг/кг, що дозволяє віднести препарат до 3 класу небезпеки (речовини помірно небезпечні) згідно з ГОСТ 12.1.007-76. Міжвидова та статева чутливості слабо виражені. Клінічна картина гострого перорального отруєння характеризується симптомами ураження центральної нервової системи. Відразу після введення у тварин з'являється короткочасне збудження, після чого рухова активність знижується. Тварини залягають на живіт, реакція на зовнішні подразники слабка, дихання нечасте, спастичне. В подальшому спостерігаються судоми, горбовидна спина, ригідність хвоста. Загибель реєструється упродовж 1-3 доби. Середньоефективний час загибелі ( $ET_{50}$ ) для білих щурів дорівнює 28 годин.

Після однократного інтраназального введення нітроксоліну білим щурам-самкам у дозі 390 мг/кг, що відповідало концентрації 2500 мг/м<sup>3</sup>, у тварин спостерігається адинамія та порушення ритму дихання. Загибелі тварин за весь період спостереження не відмічено.

Для визначення порогу гострої інгаляційної дії нітроксоліну інтраназально вводили до організму білих щурів-самок водні розчини препарату у дозах 23,4 мг/кг, 7,8 мг/кг та 2,6 мг/кг, що відповідало концентраціям у повітрі 706,8 мг/м<sup>3</sup>, 235,6 мг/м<sup>3</sup> та 78,5 мг/м<sup>3</sup>.

Критеріями оцінки токсичного впливу на організм тварин були: загальний стан тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів у крові, зміни лейкоцитарної формули, активність АсАТ, АлАТ, білірубін, тимолова проба, лужна фосфатаза, загальний білок, сечовина, креатинін, хлориди (в сироватці крові), циркулюючі імунотоксичні комплекси (в сироватці крові), поведінкові реакції, СПП, тіопенталовий сон, морфологічні зміни у внутрішніх органах.

Загибелі піддослідних тварин та клінічних симптомів інтоксикації за винятком незначного зниження рухової активності упродовж 2-4 годин від початку експери-

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА  
ТОКСИКОЛОГІЯ**

менту не зареєстровано. Порогова концентрація нітроксоліну ( $Lim_{ac}$ ) при однократному інгаляційному впливові встановлена на рівні  $706,8 \text{ мг/м}^3$  за показником тривалість тіопенталового сну.

Внесення  $50 \text{ мг}$  нітроксоліну у кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало слабку подразнювальну дію: виділення  $1$  бал за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska [9].

Десятиразове занурювання хвостів білих мишей у ненасичений водний розчин нітроксоліну упродовж  $2$  годин не викликало загибелі тварин, змін на шкірі та видимих ознак гострої інтоксикації.

Для визначення кумулятивної активності нітроксолін вводили білим щурам-самкам у вигляді водного розчину починаючи з  $0,1 DL_{50}$  ( $98,0 \text{ мг/кг}$ ) і вище шляхом збільшення дози в  $1,5$  раза кожні  $4$  доби. Всього було проведено  $22$  введення. Загибель тварин спостерігали, починаючи з  $12$  доби. В клінічній картині отруєння з  $10$  доби мали місце: адинамія, підвищена реакція на зовнішні подразники, горбовидна спина, ригідність хвоста. Сумарна  $DL_{50}$  становила  $4900 \text{ мг/кг}$ . Коефіцієнт кумуляції  $5,0$  (речовина зі слабвираженою кумулятивною активністю).

Досліджуючи алергенні властивості встановлено: нітроксолін викликає алергенну перебудову організму, що підтверджується позитивними шкірними пробами та змінами показників клітинного і гуморального імунітету.

На підставі встановлених параметрів токсикометрії, і використовуючи формули кореляційної регресії №№  $23-24$  методичних вказівок [5] та №  $10$  методичних вказівок [6], розраховано ОБРВ нітроксоліну в повітрі робочої зони на рівні  $5,0 \text{ мг/м}^3$ . Гігієнічний норматив допустимого вмісту нітроксоліну затверджено МОЗ України.

**Висновки**

1. Нітроксолін за параметрами гострої токсичності відноситься до речовин помірно небезпечних (3 клас небезпеки згідно з ГОСТ 12.1.007-76). Не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-подразнювальною дією при нанесенні на шкіру, Проявляє алергенні властивості та слабку кумулятивну активність. Викликає слабкий подразнювальний ефект при попаданні на слизові оболонки.

2. Обґрунтовано і затверджено МОЗ України ОБУВ нітроксоліну в повітрі робочої зони на рівні  $5,0 \text{ мг/м}^3$ , аерозоль, з позначкою «А».

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Ермоленко В.М. Инфекция мочевых путей и ее лечение в возрастном аспекте / В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова, А.В. Малкоч // Лечащий врач / — 2012. — № 8.
2. Kurt G Naber. Review of the literature and individual patients' data meta-analysis on efficacy and tolerance of nitroxoline in the treatment of uncomplicated urinary tract infections / Kurt G Naber, Hiltrud Niggemann, Gisela Stein // BMC Infectious Diseases. — 2014. — V. 14. — P. 628.
3. A. Sobke. The urinary antibiotic 5-nitro-8-hydroxyquinoline (nitroxoline) reduces the formation and induces the dispersal of Pseudomonas aeruginosa biofilms by chelation of iron and zinc [Electron. resource] / A. Sobke, M. Klinger, D. Hermann // Amer. Soc. Microbiol. — 2012. — Access mode: <http://aac.asm.org/content/56/11/6021.full?sid=1694a84e-7fa1-4d7b-b652-0065c9501597>.
4. C. Pelletier. Roles of divalent cation and pH in mechanism of action of nitroxoline against Escherichia coli strains / C. Pelletier, P. Prognon, Bourlioux // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 1995. — V. — 39, № 3. — P. 707 — 713.
5. МВ по обґрунтуванню гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць. [затв. МОЗ України 21.10.2005, № 544]. — К., 2005. — 19 с.
6. МУ по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны. [утв. МЗ СССР от 04.11.1985, № 4000 — 85]. — М., 1985. — 34 с.
7. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. — Л., 1963. — С. 152.
8. Van der Waerder B.Z. Wirksankeits und Konzetrations. Bestimmungdurch tierversuche / B.Z. Van der Waerder. Arch exp Path, 1940 Bd., V. 195. — P. 389-412.
9. Методические указания по оценке воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование ПДУ загрязнения кожи. — М., 1979. — 12 с.
10. Maida A. Medicine Pracy / A. Maida, K Chrusaielska — 1965. — V. XXXIV. — P. 321 — 396.
11. Lim R.K. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses / R.K. Lim, K.G. Rink, H.G. Glass, E.A. Soaje-Echague Arch. Intern. Pharm. Ther, 1961 ; 130 : 336-52.

**РЕГЛАМЕНТУЮЧА  
ТОКСИКОЛОГІЯ**

13. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: методичні рекомендації МР 8.1.4.104-2003 [Затв. МОЗ України 25.07.2003] – К., 2003. – 30 с.
12. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В.Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №3 – 4. – С. 2090 – 2120.

**ОБОСНОВАНИЕ ОРИЕНТИРОВОЧНО БЕЗОПАСНОГО УРОВНЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ НИТРОКСОЛИНА  
В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПОМЕЩЕНИЙ**

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

**РЕЗЮМЕ.** В острых и субхронических экспериментах на лабораторных животных (крысы, мыши, морские свинки, кролики) устанавливали параметры токсичности лекарственного препарата – нитроксалин, путем введения перорально, интраназально, перкутанно. Установлено, что препарат по критерию острой токсичности относится к умеренно опасным веществам, обладает слабой кумулятивной активностью, слабым раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки, вызывает аллергическую перестройку организма. Величина ориентировочно безопасного уровня воздействия нитроксалина в воздухе рабочей зоны составляет 5 мг/м<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** нитроксалин, острая токсичность, раздражающее действие, аллергические свойства, кумулятивная активность, ориентировочно безопасный уровень воздействия.

**JUSTIFICATION ESTIMATED OF THE APPROXIMATELY SAFE LEVEL OF IMPACT  
IN THE AIR OF THE WORKING AREA OF INDUSTRIAL PREMISES**

B. Kuzminov, T. Zazulyak, G. Iaskiv, V. Turkina

**SUMMARY.** In acute and subchronic experiments on laboratory animals (rats, mice, guinea pigs, rabbit) sets the parameters of the drug toxicity – nitroxoline. By the introduction of oral, intranasal, through the skin. Established that drug for acute toxicity criterion applies to moderately hazardous substances. It has weak cumulative activity weak irritant effect on skin and mucous membranes causing allergic restructuring of the body. The Approximately Safe Level of Impact (ASLI) Nitroxoline in the air of the working area working area is 5 mg/m<sup>3</sup>.

**Key words:** Nitroxoline, acute toxicity, stimulating effect, allergenic property, cumulative activity, Approximately Safe Level of Impact (ASLI).

Надійшла до редакції 19.04.2016 р.