

УДК: 613.632.4: 615.218.2

ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОГО СОДЕРЖАНИЯ ДИАЗОЛИНА В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Б.П. Кузьминов, Т.С. Зазуляк,
В.А. Туркина, А.А. Брейдак,
Т.А. Алехина

Львовский национальный медицинский университет им. Данилы Галицкого Минздрава Украины, 79010, г. Львов, Украина

Проведена токсикологическая оценка антигистаминного препарата первого поколения – диазолина, с обоснованием гигиенического норматива допустимого содержания (ориентировочно безопасного уровня воздействия) для воздуха рабочей зоны производственных помещений. Установлено, что по критерию острой пероральной токсичности диазолин относится к веществам малоопасным. В клинической картине острой и субхронической интоксикации преобладают симптомы поражения центральной нервной системы. Диазолин обладает слабым местным раздражающим действием при попадании на слизистые оболочки, проявляет сильную кумулятивную активность. При внутрикожной сенсибилизации влияет на показатели клеточного и гуморального звена врожденного и приобретенного иммунитета. Ориентировочно безопасный уровень воздействия диазолина в воздухе рабочей зоны составляет 1,0 мг/м³.

Ключевые слова: диазолин, токсикологическая оценка, гигиенический норматив, воздух рабочей зоны.

Введение. Антигистаминные препараты первого поколения (димедрол, пипольфен, тавегил, супрастин, диазолин) продолжают широко использоваться в клинической практике, что обусловлено быстротой наступления эффекта и относительно небольшой стоимостью. Фармакологические эффекты этих медикаментов определяются их чрезвычайно высокой липофильностью и способностью блокировать рецепторы разных типов. Помимо устранения эффектов гистамина, лекарственные средства этой группы блокируют мускариновые и серотониновые рецепторы, обладают антихолинергическим (уменьшение экзокринной секреции, повышение вязкости секрета) и местноанестезирующим действием, центральной холинолитической активностью (седативный, снотворный эффект). К антигистаминным препаратам первого поколения преимущественно без седативного действия относится диазолин [1,2]. Показаниями для его использования являются: сенная лихорадка, крапивница,

экзема, кожный зуд, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, кожная реакция после укуса насекомого; бронхиальная астма (в составе комбинированной терапии) [3].

Промышленное производства диазолина осуществляют ПАО «Фармак» (Украина, г. Киев), ПАО «Фармацевтическая фирма «Дарница» (Украина, г. Киев), ЗАО «Обнинская Химико-фармацевтическая компания» (Россия, г. Обнинск), ОАО «ВАЛЕНТА ФАРМАЦЕВТИКА» (Россия, г. Москва), ООО «ОЗОН» (Россия, г. Жигулевск), ОАО «Марбиофарм» (Россия, г. Йошкар-Ола), «AVVA RUS» (Россия, г. Киров), ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА» (Россия, г. Уфа).

Сведения в доступной научной литературе о токсичности диазолина отсутствуют, гигиенический норматив его допустимого содержания в воздухе рабочей зоны в Украине не разработан. В Российской Федерации ОБУВ диазолина дисульфоната в воздухе рабочей зоны составляет 1,0 мг/м³ [4].

Кузьминов Борис Павлович (Kuzminov Boris Pavlovich), доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены и профилактической токсикологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Министерства здравоохранения Украины, 79010, г. Львов, bkuzminov@yandex.ru

Зазуляк Татьяна Степановна (Zazulyak Tatyana Stepanovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Министерства здравоохранения Украины, 79010, г. Львов, expertiza39@gmail.com

Туркина Вера Артуровна (Turkina Vera Arturovna), кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Министерства здравоохранения Украины, 79010, г. Львов, toxcentr@rambler.ru

Брейдак Александра Андреевна (Breydak Alexandra Andreevna), старший лаборант кафедры гигиены и профилактической токсикологии Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Министерства здравоохранения Украины, 79010, г. Львов, breydaк 2010@rambler.ru

Алехина Татьяна Анатольевна (Alechina Tatyana Anatolievna), научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории Львовского национального медицинского университета им. Данилы Галицкого Министерства здравоохранения Украины, 79010, г. Львов, toxcentr@rambler.ru

В связи с этим целью работы была оценка токсичности диазолина с обоснованием ориентировочно безопасного уровня воздействия для воздуха рабочей зоны производственных помещений.

Материалы и методы исследования. Диазолин – 9-бензил-2-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-β-карболин. Синонимы: Мебгидролин, Омерил. CAS №: 524-81-2. Эмпирическая формула: $C_{19}H_{20}N_2$, молекулярная масса: 276,376. По внешнему виду – белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде и в органических растворителях. Производитель субстанции «ФАРМХИМ» г. Шостка (Украина).

Источники загрязнения воздуха рабочей зоны: стадия подготовки сырья (загрузка и взвешивания субстанции для таблетирования), стадия таблетирования, стадия изготовления драже. Для изготовления таблеток (0,1 г) и драже (0,05 г, 0,1 г) Киевским ПАО «Фармак» используется 840 кг субстанции мебгидролина в год.

Минимальная суточная терапевтическая доза 0,05 г, максимальная суточная терапевтическая доза – 0,3 г, высшая суточная терапевтическая доза – 0,6 г.

Исследования проведены в соответствии с методическими указаниями [5].

Использовано 4 вида лабораторных животных: нелинейные крысы, мыши, морские свинки и кролики, которые содержались в условиях вивария Львовского национального медицинского университета на стандартном пищевом рационе, согласно правилам «надлежащей лабораторной практики» (GLP) и наблюдением общих этических принципов экспериментов на животных, принятых 1 национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2000). Экспериментальные группы животных включали 10-12 особей каждая и формировались путем составления ранжированных рядов и нумерацией по исходной массе тела.

При исследованиях местнораздражающего, раздражительного и кожно-резорбтивного действий руководствовались методическими указаниями «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» [6] и «Методическими указаниями к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» [7]. Кумулятивную активность оценивали по величине коэффициента кумуляции (K_{cum}), установленного в тесте «субхроническое токсичности» по методике Лима и соавторов [8].

Иммунотоксическое действие диазолина изучали в соответствии с методическими рекомендациями [9].

Морфологические исследования проводили в соответствии с «Методическими рекомендациями к проведению морфологических исследований при экспериментальном обосновании ПДК в воздухе рабочей зоны» [10]. При интерпретации результатов токсикологических исследований их сопоставляли с фоновыми, контрольными показателями и показателями нормы у лабораторных животных [11].

Результаты и обсуждение. При однократном пероральном введении диазолина в виде водных суспензий белым мышам и белым крысам в дозах от 5000 мг/кг до 12000 мг/кг установлено, что у животных развивается острое отравление, в клинической картине которого преобладают симптомы поражения центральной нервной системы. Гибель животных наблюдалась в течение первых суток.

Среднесмертельная доза (DL_{50}) диазолина для белых мышей-самок составляет 9000,0 (6500 ± 12 600) мг/кг, белых мышей-самцов – 10000,0 мг/кг, белых крыс-самок -> 5000,0 мг/кг (4 класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76). Половая чувствительность животных к диазолину не выражена.

Клинические симптомы острой интоксикации при внутрибрюшинном введении диазолина в дозах от 200,0 мг/кг до 500,0 мг/кг были аналогичны как при внутрижелудочном введении. DL_{50} для белых мышей-самцов при внутрибрюшинном введении составляет 326,0 мг/кг (IV класс опасности по К.К. Сидорову [12], вещество малотоксичное).

Внесение 50 мг в конъюнктивальный мешок глаза кролика вызывало слабое раздражающее действие: гиперемия – 1 балл, выделения – 1 балл по классификации A. Mayda i K. Chrusaielska [7]. Симптомы раздражающего действия проходили через 2-3 часа.

Резорбтивно-токсическим и местнораздражающим действием при нанесении на кожу диазолин не обладает.

При интраназальном введении белым крысам суспензии диазолина в стерильном физиологическом растворе в дозах 56,2 мг – 62,4 мг, что в пересчете на вдыхаемую концентрацию [5], составляло 2000 мг/м³, гибели животных и развития клинической картины острой интоксикации не зафиксировано. Расчетная среднесмертельная концентрация (CL_{50}) составляет 2818,0 мг/м³.

Пороговый уровень (Lim_{ac}) диазолина (1050 мг/м³) вызывал у белых крыс-самок увеличение количества лейкоцитов в крови на 24,1% и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) на 52,3%, уменьшение сумационно-порогового показателя на 36,2%. При более низких уровнях воздействия препарата (350,0 мг/м³ и 115,0 мг/м³) статистически достоверных изменений у животных не зафиксировано.

Для определения кумулятивной активности диазолина препарат вводили белым мышам-самкам в виде водной суспензии, начиная с дозы 0,1 DL₅₀ (900 мг / кг) путем увеличения дозы в 1,5 раза каждые 4 суток. Начиная с 5 суток эксперимента у животных развивалась клиническая картина интоксикации с симптомами поражения центральной нервной системы. Животные были малоподвижны, сбивались в кучки. Наблюдалась повышенная реакция на внешние раздражители. Гибель регистрировалась начиная с 6 суток эксперимента. К 18 дню опыта погибли все животные в экспериментальной группе. Коэффициент кумуляции препарата составляет 0,96, что указывает на сверхкумулятивную активность диазолина.

При внутрикожной сенсибилизации морских свинок диазолин вызывает достоверные изменения в периферической крови животных (увеличение количества лейкоцитов на 33,9%, эозинофилов – на 40%, лимфоцитов на 4,0%) и влияет на показатели клеточного (возрастает количества Т-лимфоцитов на 33,3%, Т-хелперов – на 17,3%, Т-супрессоров – на 51,3%, НК-клеток – на 32,9%, В-лимфоцитов – на 32,3%) и гуморального звена (увеличение ЦИК на 35,8%) врожденного и приобретенного иммунитета.

Для расчета величины ОБУВ диазолина использованы установленные параметры токсикометрии (DL₅₀, Lim_{ac}) и величины терапевтических

доз в соответствии с формулами №21 (lg ОБУВ в.р.з. = 0,77 lg МСТД + 0,34), №22 (lg ОБРВ в.р.з. = 0,8 lg ВСТД – 0,068), №23 (lg ОБРВ в.р.з. = 0,45 lg Lim_{ac} + 0,5 lg МСТД – 0,43), №24 (lg ОБРВ в.р.з. = 0,49 lg МСТД + 0,42 lg Lim_{ac} + 0,11 lg DL₅₀ в/ж – 0,75) методических указаний [5]. Расчетные величины составили 0,37 мг/м³– 2,9 мг/м³.

Учитывая расчетные величины допустимого содержания препарата в воздухе рабочей зоны, установленные параметры токсичности и особенности биологического действия на организм, ОБУВ диазолина был рекомендован и утвержден МЗ Украины на уровне 1,0 мг/м³.

Выводы. 1. По параметрам острой токсичности диазолин относится к веществам малоопасным (4 класс опасности, ГОСТ 12.1.007-76). В клинической картине острой и субхронической интоксикации преобладают симптомы поражения центральной нервной системы.

2. Диазолин обладает слабым местно-раздражающим действием при попадании на слизистые оболочки, проявляет сильную кумулятивную активность. При внутрикожной сенсибилизации влияет на показатели клеточного и гуморального звена врожденного и приобретенного иммунитета.

3. Ориентировочно безопасный уровень воздействия диазолина в воздухе рабочей зоны составляет 1,0 мг/м³.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Смирнова, Г. И. Антигистаминные препараты в лечении аллергических болезней у детей Текст. : учеб. пособие / Г. И. Смирнова. - ММА им И.М.Сеченова. М., 2004. - 64 с.
2. *Машковский М.Д.* Лекарственные средства 16-е изд., перераб., испр. и доп.— М.: Новая волна, 2012. - 1216 с.
3. Регистр лекарственных средств России РЛС Энциклопедия лекарств (22-й вып. / Гл.ред. Г.Л. Вышковский. - М.: ВЕДАНТА. 2013. - 768 с.
4. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Гигиенические нормативы. ГН 2.2.5.1314-03. - М.: Российский регистр

- потенциально опасных химических и биологических веществ Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2003.
5. Методичні вказівки (МВ № 544 від 21.10.2005) «Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць». К., 2005.
6. Методические указания (МУ № 2102-79 от 01.11.1979) «Оценка воздействия вредных химических соединений на кожные покровы и обобщенно предельно допустимых уровней загрязнения кожи». М.; 1980.
7. Методические указания (МУ № 2196-80 от 11.08.1980) «Методиче-

- ские указания к постановке исследований по изучению раздражающих свойств и обоснованию предельно допустимых концентраций избирательно действующих раздражающих веществ в воздухе рабочей зоны» М.; 19
8. *Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E.A.* A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. Arch.Intern.Pharm.Ther. 1961; 130: 336 – 352.
9. Методичні рекомендації (МР 8.1.4.104-2003 від 25.07.2003) «Дослідження імуноотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації». К., 2003.

10. Методические рекомендации к проведению морфологических исследований при экспериментальном обосновании гигиенических нормативов вредных веществ в воздухе рабочей зоны (МР № 2939-83 от 05.09.1983). М., 19
11. *Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Онищенко Ф.А.* Проблемы нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы). М.: Медицина; 2003.
12. *Измеров Н.Ф., Саночкий И.В., Сидоров К.К.* Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии (справочник) М.: Медицина; 1977.

REFERENCES:

1. Smirnova, G. I. Antihistamines in treating allergic diseases in children : ucheb. posobie. MMA im I.M.Sechenova. M.; 2004 (in Russian).
2. *Mashkovskiy M.D.* Drugs. 16-e izd., pererab., ispr. i dop.— M.: Novaya volna, 2012 (in Russian).
3. Register medicines Russian radar Encyclopedya of drugs (22-y vyp. / Gl.red. G.L. Vyshkovskiy. - M.: VEDANTA. 2013 (in Russian).
4. Exposure Limits (OEL) of harmful substances in workplace air: Hygienic standards. GN 2.2.5.1314-03. - M.: Russian Register of potentially dangerous chemical and biological substances

- Ministry of Health of the Russian Federation, 2003.
5. Methodical guidelines (MV No 544 of 21.10.2005) «Substantiation of the maximum permissible concentration of drugs in the air of the working area and the air of populated areas». K.; 2005.
6. Methodical guidelines (MU No. 2102-79 of 01.11.1979) «An assessment of influence of harmful chemical compounds on integuments and justification of maximum permissible levels of pollution of skin». Moscow; 1980.
7. Methodical instructions (MI No. 2196-80 of 11.08.1980) «Methodical instructions to statement of researches

- on studying of irritating properties and justification of maximum permissible concentration of selectively operating irritating substances in air of a working zone». Moscow.; M.; 1980.
8. *Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E.A.* A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. Arch.Intern.Pharm.Ther.1961; 130: 336 – 352.
9. Methodical guidelines (MR 8.1.4.104-2003 of 25.07.2003) «Research of immunotoxic effect of potentially dangerous chemicals at their hygienic regulation». K.; 2003.

10. Methodical guidelines to conduct morphological studies in experimental substantiation of hygienic standards of harmful substances in workplace air (MR No 2939-83 of 05.09.1983). M.; 19
11. *Trakhtenberg I.M., Sova R.E., Sheftel' V.O., Onikienko F.A.* Problems standards Toxicology (modern concepts and methodological approaches, the basic parameters and constants). M.: Meditsina; 2003 (in Russian).
12. *Izmerov N.F., Sanotsky I.V., Sidorov K.K.* Options toxicometry industrial poisons single exposure (spravochnik) M.: Meditsina; 1977 (in Russian).