

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ГИДРОКСИКАРБАМИД
TOXICOLOGICAL EVALUATION OF PHARMACOLOGICAL
SUBSTANCE HYDROXYCARBAMIDE**

**П. Н. Лепешко, Ю. А. Соболев
P. Liapioshka, Y. Sobol**

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены»,
г. Минск, Республика Беларусь
panek13@yandex.ru
Republican unitary enterprise «Scientific practical centre of hygiene», Minsk, Republic of Belarus*

По результатам экспериментов установлены параметры токсикометрии и обоснована предельно допустимая концентрация в воздухе рабочей зоны фармакологической субстанции гидроксикарбамид.

The results of the experiments set the parameters of toxicometry and justified maximum allowable concentration in air of working zone of pharmaceutical substance hydroxycarbamide.

Ключевые слова: токсикология лекарственных средств, цитостатики, лабораторные животные, токсичность.

Keywords: toxicology of drugs, cytotoxic agents, laboratory animals, toxicity.

Гидроксикарбамид синтезировали Дреслер и Штейн в 1869 г., но его биологическая активность была открыта лишь в 1928 г. И по сей день гидроксикарбамид представляет интерес для клинической и экспериментальной медицины. Благодаря ряду уникальных и весьма разнообразных биологических эффектов гидроксикарбамид был испытан при многих заболеваниях, включая и неонкологические. Важное достоинство этого препарата – возможность приема внутрь и умеренная токсичность [1–2].

Лекарственное средство применяют при остром и хроническом миелолейкозе, рецидивах острого лимфобластного лейкоза у детей, остеомиелофиброзе, эритремии, тромбоцитозе в программе миелолипролиферативного синдрома, лимфогранулематозе, меланоме, опухолях головы (за исключением губ) и шеи, метастазах рака молочной железы и желудка, раке толстой кишки, раке предстательной железы, раке легкого, раке яичников, хорионкарциноме матки, раке шейки матки.

Токсиколого-гигиеническое изучение образца препарата выполнено в соответствии с инструкцией 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ» и инструкцией 1.1.11-12-206-2003 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов» [3–4] на лабораторных животных двух видов (нелинейные самки и самцы белых крыс и нелинейные самки и самцы белых беспородных мышей).

В ходе проведенных экспериментов не установлено достоверных различий в половой резистентности. Коэффициент видовой чувствительности 2,4 – не выраженная видовая резистентность. Установлены следующие параметры токсикометрии гидроксикарбамида в острых опытах: DL_{50} крысы в/ж – $2719,36 \pm 300,34$ мг/кг; DL_{50} мыши в/ж – $6506,9 \pm 569,7$ мг/кг; CL_{50} крысы – $838 \pm 74,1$ мг/м³.

Гидроксикарбамид по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к третьему классу опасности (умеренно опасные вещества) для белых крыс и четвертому классу опасности (малоопасные вещества) для белых мышей, по величине среднесмертельной концентрации относится к II классу опасности (высокоопасные вещества)[5].

Для установления порога острого действия при ингаляционном пути поступления белым крысам однократно интраназально вводился гидроксикарбамид в дозах от 640 мг/м³ до 961 мг/м³, контрольным группам животных вводилась дистиллированная вода. Перед началом эксперимента и в течение 2 суток после введения фармакологической субстанции у животных контрольных и опытных групп изучались такие показатели, как поведенческие реакции в тесте открытого поля и суммационно-пороговый показатель. В результате эксперимента порог острого действия по суммационно-пороговому показателю составил 750 мг/м³. Рассчитанная по окончании эксперимента зона острого действия фармакологической субстанции гидроксикарбамид составила 1,12, что позволяет отнести данную фармакологическую субстанцию к первому классу опасности (чрезвычайно опасные вещества)[5].

По результатам хронического ингаляционного 5 раз в неделю введения гидроксикарбамида крысам по комплексу клинико-биохимических и морфофункциональных показателей установлено, что гидроксикарбамид способен действовать на функции печени и почек, вызывать анемические реакции, лимфоцитоз и моноцитопению. Порог хронического действия гидроксикарбамида при ежедневном ингаляционном поступлении для белых крыс составил менее 0,01 мг/м³

Таким образом, учитывая канцерогенную активность гидроксикарбамида и в соответствии с принципами гигиенического нормирования, считаем возможным рекомендовать установить ПДК гидроксикарбамида в воздухе рабочей зоны без числового значения с обозначением «++» – должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей при обязательном контроле воздуха рабочей зоны на уровне чувствительности не менее 0,001 мг/м³ с отметкой «а» (аэрозоль) и «К» (канцероген), 1 класс опасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Navarra, P., Preziosi, P. (1999). Hydroxyurea: New insight on an old drug. Crit. Rev. Oncol. Haem. – № 29 : P. 249–255.
2. L Paz-Ares, R Donehower. Hydroxyurea. En: В А Chabner and D L Longo (Eds): Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice, (Third edition). Lippincott-Raven, 2002. – P. 315–328.
3. Инструкция 1.1.11-12-206-2003. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.12.2003 // Сб. санитарных Правил по коммунальной гигиене. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 11–63.
4. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск., 2004. – 43 с.
5. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности; Введ. 01.01.1977. – М.: Госстандарт СССР, 1977. – 22 с.

ПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ КАК ФАКТОР РИСКА ОПУХОЛЕЙ ГОРТАНИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ LARYNX CANCERS ATTRIBUTABLE TO CONSUMPTION OF ALCOHOL IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Д. В. Макаревич, А. Г. Сыса
D. Makarevich, A. Sysa

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ,
г. Минск, Республика Беларусь
aliaksei.sysa@bsu.by
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Проведена оценка этиологической доли ассоциированных с потреблением алкоголя злокачественных новообразований. Рассчитаны популяционные атрибутивные фракции рака гортани для мужского и женского населения Республики Беларусь. В связи с высокими значениями рисков алкоголь-ассоциированных опухолей гортани (36,2 % случаев) имеются высокие доли случаев заболеваний, обусловленных потреблением алкоголя.

The estimation of population attributable risk of cancers attributable to consumption of alcohol was carried. The population attributable fractions of cancers of larynx were calculated. Because of the high risk of cancer associated with alcohol drinking, cancers of larynx (36.2%) had the high percentages of alcohol-attributable cases.

Ключевые слова: алкоголь, рак гортани, популяционный атрибутивный риск, популяционная атрибутивная фракция.

Keywords: alcohol, larynx cancer, population attributable risk, population attributable fraction.

Рак гортани (РГ) занимает лидирующие позиции среди злокачественных опухолей верхних дыхательных путей, составляя от 2 до 5 % всех злокачественных заболеваний, ежегодно диагностируемых во всем мире. Заболеваемость в большинстве стран мира находится на относительно невысоком уровне, хотя и широко варьируется, и сопоставима с таковой рака ротовой полости или щитовидной железы. Низкие показатели ранней активной диагностики рака (49,3 % в 2015 г.), высокие показатели одногодичной летальности (21,2 % в 2015 г.) и запущенности злокачественных опухолей гортани свидетельствуют о необходимости проведения системного изучения вклада основных факторов риска РГ на территории Республики Беларусь.

В подавляющем большинстве случаев раком гортани болеют мужчины (95–98 %). Среди женщин число заболевших весьма незначительно и за анализируемый период 2002–2013 гг. находилось в пределах от 11 до 27 новых случаев в год. Преимущественное поражение раком гортани лиц мужского пола связывают с курением, частым употреблением алкоголя и профессиональными вредностями.