

4. Ларченко, А. В. Индекс материнства как один из индикаторов демографической безопасности / А. В. Ларченко // Экономический бюллетень. – 2012. – № 3. – С. 4–12.

5. Сурмач, М. Ю. Репродуктивное здоровье и репродуктивный потенциал: методологии исследования и оценки / М. Ю. Сурмач // Медицинские новости: научно-практический журнал. – 2007. – № 3. – С. 40–45.

ОСОБЕННОСТИ ГИГИЕНИЧЕСКОГО НОРМИРОВАНИЯ ЦИКЛОФОСФАМИДА FEATURES OF HYGIENIC NORMALIZATION OF CYCLOPHOSPHAMIDE

П. Н. Лепешко

P. Liapioshka

Научно-практический центр гигиены,

г. Минск, Республика Беларусь

panek13@yandex.ru

Scientific practical centre of hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Фармацевтическое направление, призванное обеспечить население страны своевременной и высококачественной медицинской помощью, является ответственным и важным разделом здравоохранения. В течение последних лет фармацевтическая отрасль промышленности динамично развивается. В целом в Республике Беларусь ежегодно осваивается более 100 наименований новых лекарственных средств на всех предприятиях фармацевтической промышленности. В данной работе изучались токсикологические свойства фармацевтической субстанции циклофосфамид, которая используется для производства лекарственного средства.

The pharmaceutical sector, designed to provide the country's population with timely and high-quality medical care, is a responsible and important division of health care. In recent years, the pharmaceutical industry has been developing dynamically. In general, the Republic of Belarus annually develops more than 100 names of new medicines at all enterprises of the pharmaceutical industry. In this paper, the toxicological properties of the pharmaceutical substance cyclophosphamide, which is used for the production of a medicinal product.

Ключевые слова: токсикология лекарственных средств, цитостатики, нормирование, циклофосфамид.

Keywords: toxicology of medicines, cytostatics, rationing, cyclophosphamide.

Циклофосфамид – цитостатик алкилирующего типа действия. Обладает широким спектром противоопухолевой активности. Обладает также выраженным иммуносупрессивным действием с преимущественным угнетением активности В-, а не Т-субпопуляций лимфоцитов. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках злокачественной опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием. Активные метаболиты циклофосфамида алкилируют ДНК и белки в клетках, при этом алкильные сшивки ДНК располагаются в местах, труднодоступных для воздействия репаративных механизмов клетки, что приводит к невозможности ее размножения и к апоптозу или гибели клетки.

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» [1; 2] на лабораторных животных двух видов (нелинейные самки и самцы белых крыс; нелинейные самки и самцы белых беспородных мышей).

Клиническая картина острого отравления циклофосфамидом у крыс и у мышей проявлялась в общей заторможенности и гиподинамии. Высокие токсические (летальные) дозы вызывали у животных атаксию и адинамию, в отдельных случаях боковое положение тела и паралич.

В ходе проведенных экспериментов не установлено достоверных различий в половой резистентности. Установлены следующие параметры токсикометрии циклофосфамида в острых опытах: DL_{50} крысы в/ж – $214 \pm 24,8$ мг/кг; DL_{50} мыши в/ж – $704,7 \pm 82,1$ мг/кг; DL_{50} крысы в/бр – $173,6 \pm 32,4$ мг/кг; DL_{50} мыши в/бр – $902,5 \pm 85,1$ мг/кг.

Циклофосфамид по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к третьему классу опасности (умеренно опасные вещества) для белых крыс и белых мышей по ГОСТ 12.1.007-76 [3] и третьему классу токсичности (умеренно токсично) для белых крыс и четвертому классу токсичности (малотоксично) для белых мышей по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика» [4]. При внутрибрюшинном введении среднесмертельная доза циклофосфамида составила $173,6 \pm 32,4$ мг/кг для белых крыс и $902,5 \pm 85,1$ мг/кг для белых мышей, что позволяет отнести данную фармацевтическую субстанцию к четвертому классу токсично-

сти (малотоксичные вещества) для белых крыс и пятому классу токсичности (практически нетоксично) для белых мышей по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика» [4].

При однократном ингаляционном поступлении была установлена среднесмертельная концентрация циклофосфамида, которая составила $591,3 \pm 63,5$ мг/м³.

Циклофосфамид по величине среднесмертельной концентрации относится ко 2 классу опасности (высокоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 и первому классу токсичности (чрезвычайно токсично) по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика».

Установление порога хронического действия проводилось на белых крысах путем ежедневного ингаляционного поступления методом интраназального введения лабораторным животным водного раствора циклофосфамида в дозах от 0,01 мг/м³ до 0,1 мг/м³. Для оценки токсического действия циклофосфамида по окончании хронического эксперимента использовали комплекс физиологических, общеклинических, гематологических и биохимических методов и тестов.

Спустя 4 месяца ингаляционного поступления белым крысам в их организме изменились следующие показатели: содержание тромбоцитов, снизилось количество нейтрофилов, повысилось количество эозинофилов, снизилось рН мочи, повысилось содержание белка в моче, повысился удельный вес мочи, снизилось содержание креатинина в моче, повысилось содержание липидов в крови, увеличилась активность АЛТ в сыворотке крови и относительный коэффициент массы почек. Колебания изменившихся показателей выходили за пределы колебаний физиологических норм лабораторных животных.

В соответствии с нормативными техническими правовыми требованиями на основании параметров токсикометрии, полученных в результате опытов, а также данных научной литературы рассчитывался коэффициент запаса по рекомендациям К.К. Сидорова (1980). При обосновании коэффициента запаса учитывались такие параметры токсикометрии как порог острого и хронического действия, зона хронического действия и коэффициент видовой чувствительности.

Таким образом, учитывая рассчитанный коэффициент запаса, канцерогенную активность (1 группа канцерогенов по классификации МАИР) и в соответствии с принципами гигиенического нормирования считаем возможным рекомендовать установить ПДК циклофосфамида в воздухе рабочей зоны без числового значения с обозначением «²» – 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), «К» канцероген, 1 класс опасности.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. ГОСТ 12.1.007-76 ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности; Введ. 01.01.1977. – М.: Госстандарт СССР, 1977. – 22 с.
4. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 (02040) / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Введ. 2008-05-01. – Минск : РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Минздрава, 2008. – 34 с.

ПОКАЗАТЕЛИ УРОВНЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПРОЖИВАЮЩИХ В РАЙОНАХ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ АВАРИИ НА ЧАЭС INTELLECTUAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN LIVING IN THE REGIONS AFFECTED BY THE CHERNOBYL ACCIDENT

***Б. Ю. Леушев, С. В. Петренко
B. Leushev, S. Petrenko***

*Белорусский государственный университет, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
E-mail: leushevb@gmail.com
Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus*

Представлены результаты тестирования степени интеллектуального развития 162 детей, проживающих в пострадавших от Чернобыльской аварии районах Гомельской обл., с использованием скринингового