

EDN: <https://elibrary.ru/yqusan>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-574-585>

УДК 615.2:613.632

© Коллектив авторов, 2023

Тоньшин А.А.<sup>1</sup>, Ткачева Т.А.<sup>1</sup>, Каютина С.В.<sup>1</sup>, Голубева М.И.<sup>2</sup>

## Разработка новых приёмов прогнозирования гигиенических нормативов содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны на примере нестероидных противовоспалительных препаратов

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», проспект Буденного, дом 31, Москва, Россия, 105275;<sup>2</sup>АО «Всесоюзный научный центр по безопасности биологически активных веществ», ул. Кирова, 23, г. Старая Купавна, 142450

**Введение.** Прогнозирование гигиенических нормативов лекарственных средств проводится в России согласно общим для всех лекарств приёмам (МУ 1.1.726-98), разработанным более 25 лет назад на основе экспериментальных материалов, полученных при нормировании 66 лекарственных средств. К 2023 г. в воздухе рабочей зоны нормировано уже более 230 лекарственных препаратов разной фармакологической направленности. Такой массив экспериментальных материалов позволяет изучить связь между величинами стандартных токсикологических и фармакологических показателей и утверждёнными в законодательном порядке гигиеническими нормативами уже в рамках отдельных фармакологических групп лекарств с одинаковым механизмом действия, а также разработать новые подходы прогнозирования с учётом специфики фармакологического действия.

**Цель исследования** — оценка существующих, и разработка новых расчётных методов прогнозирования гигиенических нормативов содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны с учётом специфики фармакологического действия на примере группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Материалы и методы.** Исследована фармакологическая группа нестероидных противовоспалительных препаратов. Основным методом исследования являлся множественный корреляционно-регрессионный анализ связи между величинами гигиенических нормативов и величинами токсикологических и фармакологических параметров. В качестве математической модели была принята двойная логарифмическая модель. Пригодность математической модели оценивали по *F*-критерию Фишера, статистическую значимость коэффициентов регрессии по *t*-критерию Стьюдента, качество аппроксимации по среднему квадратичному отклонению, точность расчёта по средней кратности различий.

**Результаты.** В группе из 15 нестероидных противовоспалительных веществ, нормированных в воздухе рабочей зоны, выявлена достоверная значимая связь между величинами параметров токсикометрии и величинами терапевтических доз с одной стороны, и величинами гигиенических нормативов — с другой. Разработаны и отобраны наиболее точные и статистически значимые формулы для расчёта безопасных концентраций указанной группы лекарств в воздухе рабочей зоны. Установлено, что точность формул, разработанных нами с учётом специфики фармакологического действия выше, чем у формул из МУ 1.1.726-98. Из разработанных ранее формул выявлены уравнения, обладающие большей точностью для гигиенического нормирования нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Выводы.** Учёт специфики фармакологического действия лекарственных средств при разработке математических моделей для расчёта гигиенического норматива повышает точность прогноза.

**Ключевые слова:** прогнозирование гигиенических нормативов; параметры токсикометрии; нестероидные противовоспалительные препараты; воздух рабочей зоны

**Для цитирования:** Тоньшин А.А., Ткачева Т.А., Каютина С.В., Голубева М.И. Разработка новых приёмов прогнозирования гигиенических нормативов содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны на примере нестероидных противовоспалительных препаратов. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(9): 574–585. <https://elibrary.ru/yqusan> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-574-585>

**Для корреспонденции:** Тоньшин Антон Александрович, заведующий лабораторией токсикологии, ФГБНУ «НИИ МТ», канд. биол. наук. E-mail: [atonshin@yandex.ru](mailto:atonshin@yandex.ru)

### Участие авторов:

Тоньшин А.А. — дизайн исследования, математические расчёты, написание текста;

Ткачева Т.А. — концепция исследования, редактирование;

Каютина С.В. — сбор и обработка данных;

Голубева М.И. — концепция исследования, редактирование.

**Финансирование.** Исследование выполнялось в рамках выполнения государственного задания НИР № FGFE-2022-0006.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 02.08.2023 / Дата принятия к печати: 11.08.2023 / Дата публикации: 05.10.2023

**Введение.** Ускоренное гигиеническое нормирование лекарственных средств (ЛС) в воздухе рабочей зоны (ВРЗ) является важным направлением развития профилактической токсикологии на современном этапе.

В Государственной программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» (Постановление Правительства РФ от 28.12.2017 № 1673, в редакции от 31.03.2020 № 396) намечены перспективы увеличения «к 2024 году в 7 раз доли высокотехнологичной и наукоемкой продукции в общем объеме производства фармацевтической и медицинской отрасли по отношению к 2011 году, увеличение к 2024 году до 53 процентов до-

ли лекарственных средств отечественного производства в общем объеме потребления (в денежном выражении)». В связи с этим в программе отдельно формулируется задача «...совершенствования нормативно-правового регулирования в целях стимулирования инновационной активности, повышения качества и безопасности фармацевтической продукции». Принцип опережения разработки и внедрения профилактических мер (к которым относится разработка безопасных величин содержания вредных веществ в ВРЗ) по сравнению с моментом контакта работников с новым веществом на производстве является одним из основополагающих в профилактической токсикологии.

Научная работа по обоснованию гигиенического норматива (ГН) по полной схеме с экспериментальным установлением порога хронического действия является весьма продолжительной и дорогостоящей, в связи с чем, на законодательном уровне были установлены критерии, при которых может проводиться ускоренное обоснование ГН в ВРЗ [1]. Предварительный расчёт величины ГН проводится по физико-химическим константам вещества, его биологической активности, свойственной структурным компонентам молекулы. Однако, наиболее надёжные прогнозы ГН при ускоренном гигиеническом нормировании связаны с использованием токсиметрических параметров, полученных при экспериментальном изучении токсичности и опасности вещества. Разработка методов расчёта ГН на основе обработки полученных экспериментальных данных статистическими методами берёт своё начало в 60-х годах прошлого века [2–6]. Результатом многолетних исследований стало утверждение на законодательном уровне в виде Методических указаний 100 формул для прогнозирования ГН вредных веществ в ВРЗ [7].

Принципиальные подходы к гигиеническому нормированию АС не отличаются от общей методологии установления ГН промышленных химических соединений. При этом, для гигиенического нормирования АС существуют некоторые специфические особенности. В частности, для расчёта ГН АС наряду с вышеперечисленными показателями было предложено использование установленных для каждого лекарства фармакологических параметров — минимальной и высшей суточных терапевтических доз (МСТД и ВСТД). В связи с этим, для определения ГН АС были разработаны дополнительные специальные формулы [8], большинство из которых также были утверждены на законодательном уровне в виде МУ 1.1.726-98 [9]. По состоянию на начало двухтысячных годов кратность различий между рассчитанными по данным формулам и утверждёнными величинами ГН в большинстве случаев не превышали 2, хотя для некоторых соединений могли колебаться в диапазоне от 3 до 3,8 [10]. Очевидно, что это связано не только с недостаточной точностью формул, но и с коррекцией рассчитанных величин ГН при обязательной экспертной оценке материалов по обоснованию ГН главными экспертами Роспотребнадзора, с учетом уникальной комбинации токсикологических и фармакологических параметров для каждого вещества.

В связи с небольшим размером выборки (66 АС) разработанные ранее формулы (МУ 1.1.726-98) являются общими для всех лекарственных средств и не учитывают специфику фармакологического действия нормируемого соединения [8]. За время, прошедшее с момента утверждения МУ 1.1.726-98 были проведены исследования по обоснованию более 170 гигиенических нормативов содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны [11]. Такой массив данных позволяет впервые поставить задачу совершенствования прогнозирования ГН на основе общности механизмов действия лекарств.

**Цель исследования** — оценка существующих, и разработка новых расчётных методов прогнозирования ГН АС в ВРЗ с учётом специфики фармакологического действия на примере группы нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Материалы и методы.** В качестве исследуемой группы веществ со сходной спецификой фармакологического действия была выбрана фармакологическая группа нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), как

одна из наиболее многочисленных групп нормированных АС со сходным механизмом действия. Основным методом исследования являлся множественный корреляционно-регрессионный анализ связей между величинами гигиенических нормативов с одной стороны и токсикологическими и фармакологическими параметрами (ТФП) веществ, с другой. В качестве ТФП были выбраны следующие:

1.  $Lim_{доз}$  мг/м<sup>3</sup> — порог однократного (острого) ингаляционного действия — минимальная концентрация АС в воздухе, вызывающая изменения биологических показателей, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций,

2.  $DL_{50}$  мг/кг — доза АС, вызывающая в течение 2 недель гибель 50% подопытных животных при введении АС в желудок,

3.  $K_{кумуля}$  — коэффициент кумуляции, установленный методом Лима [12],

4. МСТД, г — минимальная суточная терапевтическая доза,

5. ВСТД, г — высшая суточная терапевтическая доза.

Для получения информации о параметрах токсикометрии использовали архив секции «Промышленная токсикология» Проблемной комиссии «Научные основы гигиены труда и профпатологии», содержащий официальные Материалы по обоснованию ПДК и ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Утверждённые в законодательном порядке величины ГН (ОБУВ либо ПДК<sub>м.р.</sub> в воздухе рабочей зоны) заимствовали из СанПиН 1.2.3685-21 [13], величины терапевтических доз получены из инструкций по применению препаратов из открытых источников [14–17].

В качестве математической модели зависимости ГН от ТФП была принята наиболее распространённая при расчётах ГН двойная логарифмическая модель:

$$\lg(Y) = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i \lg(X_i) \quad (1)$$

где  $Y$  — величина ГН,  $\beta_0$  — свободный член,  $\beta_i$  — коэффициенты регрессии,  $X_i$  — ТФП,  $n$  — количество ТФП (от 1 до 5).

Расчёт проводился в четыре этапа. На первом этапе рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона ( $R$ ) между логарифмом ГН и логарифмом каждого из ТФП. На втором этапе ТФП ранжировались по убыванию  $R$  (номер 1 присваивался ТФП с наибольшим  $R$ ). На третьем этапе последовательно проводился расчёт коэффициентов регрессии и свободных членов методом множественного регрессионного анализа для моделей с различным количеством ТФП (в формуле (1)  $n=1,2,3,4,5$ ). Кроме того, дополнительно проводился расчёт однопараметрических моделей для ТФП, обладающих «весьма высокой» и «высокой» степенью корреляции по шкале Чеддока. Пригодность математической модели для каждого уравнения оценивалась путём расчёта  $F$ -критерия Фишера и его сравнения с табличным значением (при уровне значимости 0,01). Для каждого коэффициента регрессии  $\beta_i$  и свободного члена  $\beta_0$  определялся уровень статистической значимости  $p$  для  $t$ -критерия Стьюдента. На четвёртом этапе оценивалось качество аппроксимации и точность расчёта каждой из моделей. В качестве критерия качества аппроксимации использовали среднее квадратичное отклонение ( $S$ ) логарифма расчётного ГН от утверждённого. В качестве критерия точности расчёта использовали среднюю кратность различий ( $<K>$ ) между расчётным

и утверждёнными значениями ГН. Кратности различий (К) определяли как:

$$K = \frac{ГН_{\text{Табличный}}}{ГН_{\text{утверждённый}}} \quad (2)$$

если  $ГН_{\text{Табличный}} \geq ГН_{\text{утверждённый}}$

или

$$K = \frac{ГН_{\text{утверждённый}}}{ГН_{\text{Табличный}}} \quad (3)$$

если  $ГН_{\text{Табличный}} < ГН_{\text{утверждённый}}$

Полученные величины  $S$  и  $<K>$  по формулам, обоснованным в данном исследовании и утверждённым ранее (МУ 1.1.726-98 [9]) сравнивали между собой.

Все расчёты проводились с помощью программы *Microsoft Excel 2013*.

**Результаты.** Перечень ЛС, входящих в исследуемую группу, а также значения ТФП и утверждённых ГН приведены в **таблице 1**.

В группу были включены все ЛС, относящиеся к фармакологической группе НПВП, имеющие утверждённый ГН (ПДК или ОБУВ) в ВРЗ.

Вычисленные значения коэффициента корреляции Пирсона ( $R$ ) между логарифмом ГН и логарифмом каждого из ТФП приведены **таблице 2**.

Согласно величине  $R$  ранжированный ряд ТФП по убыванию  $R$  выглядит следующим образом:  $Lim_{ac}$  — 1, МСТА — 2, ВСТА — 3,  $K_{\text{кум}}$  — 4,  $DL_{50}$  — 5.

Значения коэффициентов регрессии  $\beta_i$  и свободных членов  $\beta_0$  для 5 математических моделей с количеством ТФП от 1 до 5, а также для дополнительной однопараметрической модели с МСТА представлены в **таблице 3**. Если параметр не учитывался в математической модели его коэффициент  $\beta_i$  принимался равным нулю. В связи

с тем, что для метилсалицилата и фенилбутазона были известны не все значения ТФП, информация о данных веществах применялась при расчётах только однопараметрических моделей. Метилсалицилат — для модели, учитывающей  $Lim_{ac}$  а фенилбутазон — для модели, учитывающей МСТА.

Как следует из **таблицы 3**, например, столбцу « $n=4$ », соответствует уравнение:

$$\lg(ГН) = -0,615 + 0,491 \lg(Lim_{ac}) + 0,727 \lg(МСТА) - 0,317 \lg(ВСТА) + 0,038 \lg(K_{\text{кум}}) \quad (4)$$

Уровни статистической значимости ( $p$ )  $t$ -критерия Стьюдента для коэффициентов  $\beta_i$  и  $\beta_0$  из **таблицы 3** представлены в **таблице 4**.

Кратность различий (К) между расчётным и утверждённым значением ГН для каждой из моделей приведено в **таблице 5**.

Как видно из **таблицы 5**, наибольшая величина кратности различий между утверждённым и расчётным ГН характерна для кеторолака, имеющего самый жёсткий норматив и, следовательно, находящегося на одном из концов линии регрессии, и для двух представителей салицилатов.

Среднее квадратичное отклонение ( $S$ ) логарифма расчётного ГН от утверждённого, также средняя кратность различий ( $<K>$ ) между расчётным и утверждённым значением ГН, расчётный ( $F$ ) и табличный ( $F_{\text{таб}}$ ) с уровнем значимости 0,01 критерии Фишера для каждой из моделей приведено в **таблице 6**.

Для исследуемой фармакологической группы были проведены расчёты ГН по формулам из МУ 1.1.726-98 [9], включающим те же ТФП, что и в настоящем исследовании:

$$\lg(ГН) = 0,77 \lg(МСТА) + 0,34 \quad (5)$$

Таблица 1

**Величины ГН, токсикологических и фармакологических параметров лекарственных средств, входящих в группу НПВП**

| №  | Название                    | CAS        | ГН<br>(мг/м <sup>3</sup> );<br>класс<br>опасности | $Lim_{ac}$<br>(мг/м <sup>3</sup> ) | МСТА (г) | ВСТА (г) | $K_{\text{кум}}$ | $DL_{50}$<br>(мг/кг) |
|----|-----------------------------|------------|---------------------------------------------------|------------------------------------|----------|----------|------------------|----------------------|
| 1  | Кеторолак <sup>+</sup>      | 74103-07-4 | 0,01                                              | 0,47                               | 0,01     | 0,04     | 1,91             | 190                  |
| 2  | Индометацин <sup>+</sup>    | 53-86-1    | 0,05; 1                                           | 0,52                               | 0,05     | 0,2      | 2,6              | 15                   |
| 3  | Диклофенак                  | 15307-79-6 | 0,2; 2                                            | 3,12                               | 0,075    | 0,15     | 3,3              | 250                  |
| 4  | Кетопрофен                  | 22071-15-4 | 0,2                                               | 5,54                               | 0,15     | 0,2      | 9,4              | 43                   |
| 5  | Напроксен                   | 22204-53-1 | 0,5; 2                                            | 8,6                                | 0,55     | 0,825    | 4,3              | 1284                 |
| 6  | Ацетилсалицилат лизина      | 34220-70-7 | 0,5; 2                                            | 19,3                               | 1        | 6        | 3,64             | 3600                 |
| 7  | Метамизол натрия            | 68-89-3    | 0,5; 2                                            | 22,6                               | 0,5      | 3        | 2,92             | 3120                 |
| 8  | Салициламид                 | 65-45-2    | 0,5; 2                                            | 25                                 | 0,5      | 8        | 12,8             | 1147                 |
| 9  | Диметиламинопиразолон       | 58-15-1    | 0,5; 2                                            | 25,1                               | 0,75     | 3        | 11,5             | 700                  |
| 10 | Ацетилсалициловая кислота   | 50-78-2    | 0,5; 2                                            | 40                                 | 0,1      | 0,3      | 3,13             | 2990                 |
| 11 | Фенилбутазон                | 50-33-9    | 0,5; 2                                            | н/д                                | 0,45     | 0,6      | н/д              | н/д                  |
| 12 | Метилсалицилат <sup>+</sup> | 119-36-8   | 1; 2                                              | 18                                 | н/д      | н/д      | 11,5             | 700                  |
| 13 | Ибупрофен                   | 15687-27-1 | 1                                                 | 21                                 | 0,6      | 1,2      | 12,8             | 1000                 |
| 14 | Салазопиридазин             | 22933-72-8 | 1; 2                                              | 38,5                               | 1        | 2        | 5,5              | 540                  |
| 15 | Месалазин                   | 89-57-6    | 1,5; 2                                            | 30,4                               | 1,5      | 3        | 6,5              | 150                  |

Примечание: <sup>+</sup> — вещества, при работе с которыми требуется специальная защита кожи и глаз; н/д — нет данных.

Таблица 2

Значения коэффициентов корреляции Пирсона ( $R$ ) между  $\lg(\text{ГН})$  и  $\lg(\text{ТФП})$ 

|     | $\lg(\text{Lim}_{ac})$ | $\lg(\text{МСТА})$ | $\lg(\text{ВСТА})$ | $\lg(\text{K}_{\text{кум}})$ | $\lg(\text{DL}_{50})$ |
|-----|------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------|
| $R$ | 0,920                  | 0,917              | 0,764              | 0,609                        | 0,505                 |

Таблица 3

Значения коэффициентов регрессии  $\beta_i$  и свободных членов  $\beta_0$ 

| Коэффициент                            | $n=1 (\text{Lim}_{ac})$ | $n=2$  | $n=3$  | $n=4$  | $n=5$  | $n=1 (\text{МСТА})$ |
|----------------------------------------|-------------------------|--------|--------|--------|--------|---------------------|
| $\beta_0$                              | -1,298                  | -0,708 | -0,586 | -0,615 | -0,507 | -0,012              |
| $\beta_1 (\lg(\text{Lim}_{ac}))$       | 0,831                   | 0,467  | 0,493  | 0,491  | 0,555  | 0                   |
| $\beta_2 (\lg(\text{МСТА}))$           | 0                       | 0,439  | 0,735  | 0,727  | 0,679  | 0,846               |
| $\beta_3 (\lg(\text{ВСТА}))$           | 0                       | 0      | -0,317 | -0,316 | -0,279 | 0                   |
| $\beta_4 (\lg(\text{K}_{\text{кум}}))$ | 0                       | 0      | 0      | 0,038  | -0,020 | 0                   |
| $\beta_5 (\lg(\text{DL}_{50}))$        | 0                       | 0      | 0      | 0      | -0,058 | 0                   |

Таблица 4

Уровни статистической значимости ( $P$ )  $t$ -критерия Стьюдента для коэффициентов регрессии  $\beta_i$  и свободных членов  $\beta_0$  из таблицы 3

| Коэффициент                            | $n=1 (\text{Lim}_{ac})$ | $n=2$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=1 (\text{МСТА})$ |
|----------------------------------------|-------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| $\beta_0$                              | <0,001                  | 0,009 | 0,015 | 0,045 | 0,192 | 0,88                |
| $\beta_1 (\lg(\text{Lim}_{ac}))$       | <0,001                  | 0,008 | 0,003 | 0,005 | 0,021 | 0                   |
| $\beta_2 (\lg(\text{МСТА}))$           | 0                       | 0,013 | 0,003 | 0,007 | 0,023 | <0,001              |
| $\beta_3 (\lg(\text{ВСТА}))$           | 0                       | 0     | 0,059 | 0,076 | 0,167 | 0                   |
| $\beta_4 (\lg(\text{K}_{\text{кум}}))$ | 0                       | 0     | 0     | 0,856 | 0,938 | 0                   |
| $\beta_5 (\lg(\text{DL}_{50}))$        | 0                       | 0     | 0     | 0     | 0,639 | 0                   |

Таблица 5

Кратность различий ( $K$ ) между расчётным и утверждённым значением ГН для регрессионных моделей из таблицы 3

| №  | Название                  | $n=1 (\text{Lim}_{ac})$ | $n=2$ | $n=3$ | $n=1 (\text{МСТА})$ |
|----|---------------------------|-------------------------|-------|-------|---------------------|
| 1  | Кеторолак                 | 2,69                    | 1,82  | 1,68  | 1,98                |
| 2  | Индометацин               | 1,71                    | 1,29  | 1,45  | 1,55                |
| 3  | Диклофенак                | 1,54                    | 1,87  | 1,62  | 1,84                |
| 4  | Кетопрофен                | 1,04                    | 1,05  | 1,25  | 1,02                |
| 5  | Напроксен                 | 1,66                    | 1,21  | 1,03  | 1,17                |
| 6  | Ацетилсалицилат лизина    | 1,18                    | 1,56  | 1,27  | 1,94                |
| 7  | Метамизол натрия          | 1,35                    | 1,24  | 1,02  | 1,08                |
| 8  | Салициламид               | 1,46                    | 1,30  | 1,27  | 1,08                |
| 9  | Диметиламинопиразолон     | 1,47                    | 1,56  | 1,45  | 1,52                |
| 10 | Ацетилсалициловая кислота | 2,16                    | 1,25  | 1,16  | 3,60                |
| 11 | Фенилбутазон              | —                       | —     | —     | 1,01                |
| 12 | Метилсалицилат            | 1,80                    | —     | —     | —                   |
| 13 | Ибупрофен                 | 1,58                    | 1,54  | 1,32  | 1,59                |
| 14 | Салазопиридазин           | 1,05                    | 1,08  | 1,26  | 1,03                |
| 15 | Месалазин                 | 1,74                    | 1,30  | 1,13  | 1,10                |

$$\lg(\text{ГН})=0,8\lg(\text{ВСТА})-0,06 \quad (6)$$

$$\lg(\text{ГН})=0,45\lg(\text{Lim}_{ac})+0,5\lg(\text{МСТА})-0,43 \quad (7)$$

$$\lg(\text{ГН})=0,49\lg(\text{МСТА})+0,42\lg(\text{Lim}_{ac})+0,11\lg(\text{LD}_{50})-0,75 \quad (8)$$

Среднее квадратичное отклонение ( $S$ ) логарифма расчётного ГН от утверждённого, а также средняя кратность

различий ( $<K>$ ) между расчётным и утверждённым значением ГН, для каждой из формул приведено в **таблице 7**.

**Обсуждение.** В исследуемую группу вошло 15 ЛС относящихся к различным классам химических соединений: производные уксусной кислоты (индометацин, диклофенак, кеторолак); производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен, кетопрофен); производные салициловой кислоты (месалазин, ацетилсалицилат лизина, салициламид, ацетилсалицилат лизина,

Таблица 6

**Среднее квадратичное отклонение ( $S$ ) логарифма расчётного ГН от утверждённого, кратность различий ( $<K>$ ) между расчётным и утверждённым значением ГН, расчётный ( $F$ ) и табличный ( $F_{\text{табл}}$ ) с уровнем значимости 0,01 критерии Фишера для регрессионных моделей из таблицы 3**

| Критерий                | $n=1$ | $n=2$ | $n=3$ | $n=4$ | $n=5$ | $n=1$ (МСТД) |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| $S$                     | 0,219 | 0,162 | 0,128 | 0,128 | 0,125 | 0,219        |
| $<K>$                   | 1,60  | 1,39  | 1,30  | 1,30  | 1,30  | 1,54         |
| $F$                     | 66    | 61    | 57    | 38    | 27    | 63           |
| $F_{\text{табл}}(0,01)$ | 9     | 8     | 7     | 7     | 7     | 9            |

Таблица 7

**Среднее квадратичное отклонение ( $S$ ) логарифма расчётного ГН от утверждённого, а также средняя кратность различий ( $<K>$ ) между расчётным и утверждённым значением ГН для формул 5–8**

| Критерий | Формула 5 | Формула 6 | Формула 7 | Формула 8 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| $S$      | 0,223     | 0,370     | 0,159     | 0,189     |
| $<K>$    | 2,85      | 3,33      | 1,82      | 1,73      |

метилсалицилат), пирозолоны (метамизол натрия, диметиламинопиразолон, салазопиридазин) и бутилпиразolidоны (фенилбутазон). Два вещества (кеторолак и индометацин) по величине ГН относятся к первому классу опасности, остальные — ко второму. Следует указать, что ни одно вещество, относящееся к НПВС из химического класса оксикамов и коксибов до сих пор не было нормировано в ВРЗ и, поэтому, не вошло в исследуемую группу. Диапазон вариации величин ГН для изучаемой группы НПВС составляет два порядка (от 0,01 мг/м<sup>3</sup> для кеторолака до 1,5 мг/м<sup>3</sup> для месалазина). Вариативность большинства ТФП также значительна и составляют около двух порядков величины. Сходным для всех входящих в исследуемую группу ЛС является механизм фармакологического действия, состоящий в угнетении активности циклооксигеназы 1 и 2, главным образом, в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов.

В результате оценки тесноты связи параметров по шкале Чеддока по степени корреляции между логарифмами выбранных для анализа ТФП и логарифмами ГН было установлено, что для  $Lim_{ac}$  и МСТД она «весьма высокая» (0,9–0,99), для ВСТД — «высокая» (0,7–0,9), а для  $K_{\text{жум}}$  и  $DL_{50}$  — «заметная» (0,5–0,7).

В ходе регрессионного анализа были вычислены коэффициенты регрессии и свободные члены для шести математических моделей, включающих от 1 до 5 ТФП. Для многопараметрических моделей наибольшие абсолютные значения коэффициентов регрессии были получены для параметров  $Lim_{ac}$  и МСТД, обладающих наибольшей степенью корреляционной связи ( $\beta_1, \beta_2$  табл. 3). Абсолютные значения коэффициентов регрессии для параметра ВСТД, обладающего меньшей степенью корреляционной связи, были меньше ( $\beta_3$  табл. 3). Наименьшие абсолютные значения коэффициентов регрессии были получены для параметров  $K_{\text{жум}}$  и  $DL_{50}$ , обладающих наименьшей степенью корреляционной связи ( $\beta_4, \beta_5$  табл. 3) и не обладающими статистической значимостью (табл. 4). Таким образом, наибольший вклад в расчётную величину ГН вносят наиболее коррелирующие с ней ТФП.

При рассмотрении количественных характеристик уравнений можно видеть, что для всех них математическая модель является пригодной по  $F$ -критерию Фишера. Значительно уменьшение  $S$  и  $<K>$  происходит при перехо-

де от двухпараметрической ( $n=2$ ) к трехпараметрической ( $n=3$ ) модели. При дальнейшем увеличении количества параметров значения  $S$  и  $<K>$  практически не изменяются.

Таким образом, наиболее подходящей для расчёта величины ГН для НПВС является трехпараметрическая формула:

$$\lg(\text{ГН}) = -0,586 + 0,493 \lg(Lim_{ac}) + 0,735 \lg(\text{МСТД}) - 0,317 \lg(\text{ВСТД}) \quad (9)$$

В этой формуле достигаются наиболее высокое качество аппроксимации и точность расчёта. Недостатком этой модели является недостаточная статистическая значимость коэффициента регрессии  $\beta_3$  при  $\lg(\text{ВСТД})$  немного превышающая значение 0,05, обычно принимаемое в качестве порогового в статистических расчётах подобно рода.

В двухпараметрической модели

$$\lg(\text{ГН}) = -0,744 + 0,483 \lg(Lim_{ac}) + 0,408 \lg(\text{МСТД}) \quad (10)$$

качество аппроксимации и точность расчёта также достаточно высоки. При этом в данной формуле высокое качество аппроксимации и точность расчёта сохраняются при исключении статистически менее значимого параметра (ВСТД) из формулы 9. Как было показано выше, степень корреляции ВСТД и ГН значительно ниже, чем МСТД и ГН. Кроме того, статистическая значимость коэффициента  $\beta$  при  $\lg(\text{ВСТД})$  ни в одной модели не снижается ниже 0,059 (табл. 4).

В случае, если точные данные о терапевтических дозах недоступны, например, для ЛС наружного применения (каковым, в нашем случае является метилсалицилат), можно применить (наряду с другими методами прогнозирования при достаточном наборе экспериментального материала) однопараметрическую модель

$$\lg(\text{ГН}) = -1,298 + 0,831 \lg(Lim_{ac}) \quad (11)$$

Она обладает достаточным качеством аппроксимации и точностью расчёта. Стоит отметить, что ранее для гигиенического нормирования ЛС однопараметрических формул, учитывающих только  $Lim_{ac}$ , не использовали.

Практически таким же качеством аппроксимации и даже большей точностью расчёта обладает однопараметрическая формула:

$$\lg(\text{ГН}) = -0,012 + 0,846 \lg(\text{МСТД}) \quad (12)$$

Полагаем, что ограничением для применения разработанных нами уравнений могут быть два обстоятельства. Коэффициент кумуляции у выбранных для исследования НПВС был не менее 1,9 (по *Lim*), и все вещества относились к 1–2 классу опасности. В изучаемую группу не вошли НПВС, относящиеся к коксикам и оксикамам. Для таких НПВС использование разработанных нами формул должно быть ограничено и требует дальнейших исследований.

В таблице 3 приведены кратности различий между расчётным по **формулам 9–12** и утверждённым значением ГН. Из таблицы видно, что выпадающие значения практически отсутствуют, что говорит о высокой степени устойчивости полученных формул при расчёте ГН для НПВП.

При рассмотрении *S* и *<K>* для формул из МУ 1.1.726-98 [9] (**табл. 7**) можно видеть, что наибольшими качеством аппроксимации и точностью расчёта обладают **формулы 7 и 8**. Следовательно, при расчёте

ГН НПВП по МУ 1.1.726-98 этим формулам следует отдавать предпочтение.

Если сравнить *<K>* для формул из МУ 1.1.726-98 [9] (**табл. 7**) и математических моделей, полученных в данном исследовании (**табл. 6**), при этом сравнивать формулы с одинаковым количеством и набором ТФП, то есть **формулы 5 и 6** сравнивать с моделями *n*=1, **формулу 7** с моделью *n*=2, **формулу 8** с моделью *n*=3, то можно видеть, что полученные в настоящем исследовании формулы обладают значительно большей точностью расчёта. Следовательно, учёт специфики фармакологического действия ЛС при разработке формул для расчёта ГН методом множественного корреляционно-регрессионного анализа может повысить точность расчёта, что целесообразно учесть в будущих редакциях методических указаний по гигиеническому нормированию ЛС.

**Заключение.** В результате проведённых исследований разработаны новые формулы для расчёта ГН ЛС фармакологической группы НПВП, обладающие более высокой точностью по сравнению с уравнениями, обоснованными ранее для всех ЛС. Из МУ 1.1.726-98 определены формулы, обладающие наибольшей точностью для прогнозирования величин ГН для ЛС фармакологической группы НПВП. Показано, что учёт специфики фармакологического действия ЛС повышает точность расчёта безопасных концентраций для воздуха рабочей зоны.

### Список литературы

1. Гигиенические нормативы ГН 1.1.701-98 Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест, воде водных объектов: Утверждены и введены в действие постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 30 апреля 1998 г. № 15. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. <https://docs.cntd.ru/document/1200011526> (дата обращения: 22.11.2022)
2. Голубев А.А. Применение в промышленной токсикологии расчётных способов для установления ориентировочного значения ряда констант и показателей. В кн. «Вопросы общей промышленной токсикологии». Л., 1963: 23–31.
3. Заева Г.Н. О применении расчётных методов. В кн. «Токсикология новых промышленных химических веществ». М., 1964: 150–164.
4. Иванов Н.Г., Сидоров К.К., Максимов Г.Г. Научные основы ускоренных методов обоснования санитарных стандартов в СССР. В сб.: «Принципы и методы установления ПДК вредных веществ». М., 1983: 25–29.
5. Иванов Н.Г. Ускоренные методы установления санитарных стандартов промышленных химических соединений. В сб. «Профилактическая токсикология» под ред. Н.Ф. Измерова. М., Центр международных проектов ГКНТ. 1984; 1: 138–151.
6. Люблина Е.Н., Михеев М.И., Дворкин Э.А. и соавт. Возможность расчёта ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) органических веществ по доступным физико-химическим константам и параметрам острой токсичности. В сб. «Некоторые вопросы экспериментальной промышленной токсикологии». М.; 1977: 28–44.
7. Методические указания МУ N 4000-85 по установлению ориентировочных безопасных уровней воздействия вредных веществ в воздухе рабочей зоны: Утверждён Заместителем Главного Государственного санитарного врача СССР А.И. Зайченко 4 ноября 1985 г. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. <https://docs.cntd.ru/document/1200067849> (дата обращения: 22.11.2022)
8. Шашкина Л.Ф., Новиков С.М., Рожнов Г.И. Ускоренные методы обоснования гигиенических нормативов лекарственных средств в воздухе рабочей зоны. *Гигиена и санитария*. 1993; 11: 23–26.
9. Методические указания МУ 1.1.726-98 Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов: Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации, Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации 28.12.98 г. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. <https://docs.cntd.ru/document/1200036512> (дата обращения: 22.11.2022)
10. Голубева М.И., Шашкина Л.Ф., Рожнов Г.И., Новиков С.М. Особенности обоснования безопасных уровней содержания лекарственных средств в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2001; 1: 14–20.
11. Ткачева Т.А., Бидевкина М.В., Голубева М.И., Карпухина Е.А., Каютина С.В., Григун Е.Н. Гигиенические нормативы содержания фармакологических веществ и промежуточных продуктов их синтеза в воздухе рабочей зоны Российской Федерации. База данных. Свидетельство о государственной регистрации № 2020621711.
12. Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1961; 130: 336–53.
13. Санитарные правила и нормы СанПиН 2.1.3685-21 Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и(или) безвредности для человека факторов среды обитания: Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 января 2021 года № 2. Электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. <https://docs.cntd.ru/document/573500115?marker=656010> (дата обращения: 22.11.2022)
14. <https://grls.rosminzdrav.ru> (Дата обращения: 22.11.2022).
15. <https://www.rlsnet.ru> (Дата обращения: 22.11.2022).
16. <https://www.vidal.ru> (Дата обращения: 22.11.2022).
17. <https://bmz.opr> (Дата обращения: 22.11.2022).

Table 6

**The mean square deviation (S) of the logarithm of the calculated HS from the approved one, the multiplicity of differences (<K>) between the calculated and approved HS values, calculated (F) and tabular ( $F_{table}$ ) with a significance level of 0.01 Fisher criteria for regression models from Table 3**

| Criteria          | n=1   | n=2   | n=3   | n=4   | n=5   | n=1 (MDTD) |
|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------------|
| S                 | 0.219 | 0.162 | 0.128 | 0.128 | 0.125 | 0.219      |
| <K>               | 1.60  | 1.39  | 1.30  | 1.30  | 1.30  | 1.54       |
| F                 | 66    | 61    | 57    | 38    | 27    | 63         |
| $F_{table}(0,01)$ | 9     | 8     | 7     | 7     | 7     | 9          |

Table 7

**The mean square deviation (S) of the logarithm of the calculated HS from the approved one, as well as the average multiplicity of differences (<K>) between the calculated and approved HS values for Formulas 5–8**

| Criteria | Formula 5 | Formula 6 | Formula 7 | Formula 8 |
|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| S        | 0.223     | 0.370     | 0.159     | 0.189     |
| <K>      | 2.85      | 3.33      | 1.82      | 1.73      |

analysis and the logarithms of the HS, we have found that for Limac and MDTD it is "very strong" (0.9–0.99), for HDTD — "strong" (0.7–0.9), and for  $K_{cum}$  and  $DL_{50}$  — "moderate" (0.5–0.7).

During the regression analysis, regression coefficients (slope) and intercept were calculated for six mathematical models, including from one to five TPP.

For multiparametric models, the authors have obtained the highest absolute values of regression coefficients for the Limac and MDTD parameters with the highest degree of correlation ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , Table 3). The absolute values of the regression coefficients for the HDTD parameter with a lower degree of correlation were lower ( $\beta_3$ , Table 3). The smallest absolute values of regression coefficients were obtained for the parameters of the  $K_{cum}$  and  $DL_{50}$  having the lowest degree of correlation ( $\beta_4$ ,  $\beta_5$ , Table 3) and not having statistical significance (Table 4). Thus, the greatest contribution to the calculated value of HS is made by the most correlated TPPs with it.

When considering the quantitative characteristics of the equations, it can be seen that for all of them the mathematical model is suitable according to the Fisher *F*-criterion. A significant decrease in S and <K> occurs during the transition from a two-parameter ( $n=2$ ) to a three-parameter ( $n=3$ ) model. With a further increase in the number of parameters, the values of S and <K> practically do not change.

Thus, the most suitable for calculating the value of HS for NSAIDs is a three-parameter formula:

$$\lg(HS) = -0.586 + 0.493 \lg(\text{Lim}_{ac}) + 0.735 \lg(\text{MDTD}) - 0.317 \lg(\text{HDTD}) \quad (9)$$

In this formula, the highest quality of approximation and calculation accuracy are achieved. The disadvantage of this model is the insufficient statistical significance of the regression coefficient  $\beta_3$  at  $\lg$  HDTD slightly exceeding the value of 0.05, usually taken as a threshold in statistical calculations of this kind.

In a two-parameter model

$$\lg(HS) = -0.744 + 0.483 \lg(\text{Lim}_{ac}) + 0.408 \lg(\text{MDTD}) \quad (10)$$

the quality of the approximation and the accuracy of the calculation are also quite high. At the same time, in

this formula, the high quality of approximation and the accuracy of calculation are preserved when the statistically less significant parameter (HDTD) is excluded from formula nine. As shown above, the degree of correlation of HDTD and HS is significantly lower than MDTD and HS. In addition, the statistical significance of the  $\beta$  coefficient for  $\lg$  HDTD does not decrease below 0.059 in any model (Table 4).

If accurate data on therapeutic doses are not available, for example, for external medicinal products (which, in our case, is methyl salicylate), a one-parameter model can be used (along with other forecasting methods with a sufficient set of experimental material).

$$\lg(HS) = -1.298 + 0.831 \lg(\text{Lim}_{ac}) \quad (11)$$

It has sufficient approximation quality and calculation accuracy. It should be noted that previously, single-parameter formulas that take into account only  $\text{Lim}_{ac}$  were not used for hygienic rationing of drugs.

The one-parameter formula has almost the same quality of approximation and even greater accuracy of calculation:

$$\lg(HS) = -0.012 + 0.846 \lg(\text{MDTD}) \quad (12)$$

We believe that two circumstances may be a limitation for the application of the equations we have developed. The accumulation coefficient of the NSAIDs selected for the study was at least 1.9 (according to Lim), and all substances belonged to hazard class one-two. The studied group did not include NSAIDs related to coxibs and oxcams. For such NSAIDs, the use of formulas developed by us should be limited and requires further research.

Table 3 shows the multiplicities of the differences between the calculated according to formulas 9–12 and the approved value of HS. It can be seen from the table that there are practically no drop-down values, which indicates a high degree of stability of the obtained formulas when calculating HS for NSAIDs.

When considering S and <K> for formulas from MG 1.1.726-98 [9] (Table 7) it can be seen that formulas seven and eight have the highest approximation quality and calculation accuracy. Therefore, when calculating the HS of NSAIDs according to MG 1.1.726-98, these formulas should be preferred.