

EDN: <https://elibrary.ru/lebhxm>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-99-104>

УДК 661.12:615.235-026.86

© Коллектив авторов, 2024

Василькевич В.М., Богданов Р.В., Евтерева А.А., Сычик С.И.

Результаты экспериментальной токсикологической оценки фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид, обоснование предельного допустимого содержания в воздухе рабочей зоны

РУП «Научно-практический центр гигиены» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (государственное предприятие «НПЦГ»), ул. Академическая, 8, Минск, Республика Беларусь, 220012

Введение. Амброксола гидрохлорид является биологически активным веществом, используемым в качестве фармацевтической субстанции при производстве лекарственных средств для секретолитической терапии в случае острых и хронических бронхолегочных заболеваний. До настоящего времени в республике не был разработан гигиенический норматив безопасного содержания субстанции в воздухе рабочей зоны.

Цель исследования — обоснование и разработка предельно допустимой концентрации и класса опасности фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Экспериментальные токсикологические исследования фармацевтической субстанции проведены на животных (крысы, мыши, кролики) с соблюдением требований технических нормативных правовых актов и рекомендаций методических документов, регламентирующих обоснование гигиенических нормативов.

Результаты. Экспериментально установлено, что фармацевтическая субстанция амброксола гидрохлорид при введении в желудок и ингаляционном поступлении по величине средней смертельной дозы/концентрации относится к малоопасным веществам (по ГОСТ 12.1.007-76), обладает слабым раздражающим действием на кожу и умеренным на слизистые глаз, не проявляет кожно-резорбтивного действия, характеризуется слабой кумулятивной и не обладает сенсibilизирующей активностью. В условиях ингаляционного поступления субстанции в организм лабораторных животных (крысы) установлены пороги острого и хронического вредного действия данной фармацевтической субстанции на уровне 90 мг/м³ (по влиянию на функциональное состояние нервной деятельности крыс) и 30 мг/м³ (по изменению поведенческих показателей, массы и массового коэффициента селезенки, содержания в крови глюкозы, аланинаминотрансферазы и мочевины) соответственно.

Заключение. На основании экспериментальных результатов токсикологической оценки обоснован норматив допустимого содержания фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид в воздухе рабочей зоны на уровне 4,0 мг/м³, а также установлен класс опасности субстанции по ГОСТ 12.1.007-76 (3 класс, вещество умеренно опасное).

Этика. Использование лабораторных животных для целей эксперимента было одобрено на заседании комиссии по биоэтике государственного предприятия «НПЦГ» (протокол № 1 от 04.03.2020 г.). Обращение с животными соответствовало положениям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях.

Ключевые слова: амброксола гидрохлорид; воздух рабочей зоны; порог вредного действия; гигиенический норматив

Для цитирования: Василькевич В.М., Богданов Р.В., Евтерева А.А., Сычик С.И. Результаты экспериментальной токсикологической оценки фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид, обоснование предельного допустимого содержания в воздухе рабочей зоны. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(2): 99–104. <https://elibrary.ru/lebhxm> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-99-104>

Для корреспонденции: Василькевич Вадим Михайлович, ведущий научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, государственное предприятие «НПЦГ», канд. мед. наук. E-mail: sabas2004@mail.ru

Участие авторов:

Василькевич В.М. — концепция и дизайн исследования, выполнение эксперимента, написание текста статьи;

Богданов Р.В. — концепция исследования, редактирование статьи;

Евтерева А.А. — выполнение эксперимента, сбор и обработка данных;

Сычик С.И. — концепция исследования, редактирование статьи.

Финансирование. Исследование проведено в рамках выполнения государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли», задание 2.12 (мероприятие 1087 ГП).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 17.01.2024 / Дата принятия к печати: 05.02.2024 / Дата публикации: 15.03.2024

Vadim M. Vasilkevich, Ruslan V. Bogdanov, Antonina A. Evttereva, Sergey I. Sychik

The results of an experimental toxicological assessment of the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride, justification of the maximum permissible content in the air of the working area

Scientific and Practical Center of Hygiene (State Enterprise "SPCH"), 8, Academicheskaya St., Minsk, Republic of Belarus, 220012

Introduction. Ambroxol hydrochloride is a biologically active substance used as a pharmaceutical substance in the manufacture of medicines for secretolytic therapy in the case of acute and chronic bronchopulmonary diseases. To date, there is no hygienic standard for the safe content of substances in the air of the working area in the republic.

The study aims to substantiate and develop the maximum permissible concentrations and hazard class of the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride in the air of the working area.

Materials and methods. The authors have conducted experimental toxicological studies of the pharmaceutical substance on animals (rats, mice, rabbits) in accordance with the requirements of technical regulatory legal acts and recommendations of methodological documents regulating the justification of hygienic standards.

Results. Scientists have found that the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride, when injected into the stomach and inhaled, is classified as a low-hazard substance at an average lethal dose/concentration (according to GOST 12.1.007-76), has a mild irritant effect on the skin and moderate on the mucous membranes of the eyes, does not exhibit a skin-resorptive effect, is characterized by a weak cumulative effect and does not it has sensitizing activity. Under the conditions of inhalation of the substance into the body of laboratory animals (rats), the threshold values of acute and chronic harmful effects of this pharmaceutical substance were at the level of 90 mg/m³ (in terms of the effect on the functional state of the nervous activity of rats) and 30 mg/m³, respectively (in terms of changes in behavioral indicators, weight and mass coefficient spleen, blood glucose, alanine aminotransferases and urea) accordingly.

Conclusion. Based on the experimental results of the toxicological assessment, the authors have justified the standard of permissible content of the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride in the air of the working area at the level of 4.0 mg/m³, they also have established the hazard class of the substance according to GOST 12.1.007-76 (class 3, medium-hazard substances).

Ethics. The Bioethics Commission of the State Enterprise "SPCH" has approved the use of laboratory animals for experimental purposes (Protocol No. 1 dated 03/04/2020). The treatment of animals was in accordance with the provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

Keywords: ambroxol hydrochloride; working area; threshold of harmful effect; hygienic standard

For citation: Vasilkevich V.M., Bogdanov R.V., Evtereva A.A., Sychik S.I. The results of experimental toxicological assessment of the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride, justification of the maximum permissible content in the air of the working area. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(2): 99–104. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-99-104> <https://elibrary.ru/lebhxm> (in Russian)

For correspondence: Vadim M. Vasilkevich, the leading researcher at the Laboratory of Industrial Toxicology, State Enterprise "SPCH", Cand. of Sci. (Med.). E-mail: sabas2004@mail.ru

Author IDs: Vasilkevich V.M. <https://orcid.org/0000-0002-6461-0655>

Bogdanov R.V. <https://orcid.org/0000-0003-3655-4155>

Evtereva A.A. <https://orcid.org/0009-0005-1777-8972>

Sychik S.I. <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>

<https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57203779743>

Contribution:

Vasilkevich V.M. — the concept and design of the study, the execution of the experiment, writing the text of the article;

Bogdanov R.V. — research concept, article editing;

Evtereva A.A. — experiment execution, data collection and processing;

Sychik S.I. — the concept of research, editing of the article.

Funding. The authors have conducted the study as part of the implementation of the State scientific and technical program "Development of pharmaceutical substances, medicines and regulatory support for the pharmaceutical industry", task 2.12 (action 1087 SP).

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received 17.11.2023 / Accepted: 05.02.2024 / Published: 15.03.2024

Введение. С 2009 г. развитие фармацевтической промышленности в Республике Беларусь неразрывно связано с реализацией государственных научных программ. Одним из актуальных вопросов, решение которого запланировано в рамках выполнения таких программ, является разработка и обоснование гигиенических нормативов фармацевтических субстанций (предельно допустимая концентрация — ПДК), методов их контроля и внедрения эффективной системы профилактических мероприятий для предотвращения развития заболеваний среди работающих. Разработка гигиенических нормативов в воздухе производственной среды является неотъемлемым элементом промышленной токсикологии, позволяет реально оценить фактическое состояние и объективно установить класс условий труда в рамках гигиенической классификации и аттестации рабочих мест, что способствует реализации основных принципов здоровьесбережения и охраны труда работающих [1, 2]. Несмотря на то, что принцип опережения разработки и внедрения гигиенических нормативов по сравнению с моментом контакта работников с веществом на производстве реализован, по-прежнему, не в полной мере, безусловно, увеличение валовых объёмов и доли отечественного производства лекарственных средств и их гигиеническое регламентирование в воздухе рабочей зоны взаимосвязаны. Так, по данным Тоньшина А.А. в России за последние 25 лет (к 2023 году) число нормативов в воздухе рабочей зоны увеличилось с 66 до 230 [3]. Также важно, что накопление экспериментальных данных для лекарственных препаратов разной фармакологической направленности позволяет искать новые подхо-

ды при разработке математических моделей для расчёта и прогнозирования гигиенического норматива, является триггером совершенствования методических подходов на законодательном уровне [3–5].

В ходе выполнения государственных программ по научному сопровождению развития фармацевтической отрасли в Республике Беларусь были проведены токсикологические исследования ряда фармацевтических субстанций, обоснованы их нормативы в воздухе рабочей зоны. Одним из таких примеров является амброксола гидрохлорид.

Амброксола гидрохлорид (далее — амброксол) является биологически активной фармацевтической субстанцией, которая используется отечественной и зарубежной химико-фармацевтической промышленностью для производства отхаркивающих лекарственных средств в различных формах (суспензия, таблетки, сироп и др.), получивших распространение в клинической практике при секретолитической терапии острых и хронических бронхолегочных заболеваний, связанных с нарушением секреции и транспорта слизи [6]. Следует учитывать, что, по данным эпидемиологических исследований, кашель — самый частый симптом, по поводу которого пациенты обращаются за амбулаторной медицинской помощью. Наибольшее применение в настоящее время среди препаратов для лечения кашля получили муколитики (ацетилацстеин, карбоцистеин, бромгексин, амброксол и некоторые др.) [6–7].

Выпуск амброксола в нашей стране осуществляется на производственных площадях 4-х предприятий (ООО «Лекфарм», ООО «Борисовский завод ме-

дицинских препаратов», ООО «Ламира-Фармакар» и ООО «Фармтехнология»). В процессе производства лекарственных средств на основе амброксола возможно выделение субстанции в воздух рабочей зоны в виде мелкодисперсного аэрозоля. Однако до настоящего времени в республике не разработан гигиенический норматив безопасного содержания субстанции амброксола в воздухе рабочей зоны. Поиск по доступным информационным ресурсам и базам данных нормативных значений и/или пределов профессионального воздействия, регламентирующих содержание в воздухе рабочей зоны амброксола, не дал результатов.

Цель исследования — научное обоснование и разработка предельно допустимой концентраций (ПДК_{врс}) и класса опасности фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Объектом исследований являлась фармацевтическая субстанция амброксола гидрохлорид, производства «Haugzhou Longsheng Co.Ltd» (Китай). Наименование вещества по IUPAC (ИЮПАК) — 4-[(2-амино-3,5-дибромфенил) метиламино]циклогексан-1-ол (в виде гидрохлорида). CAS 23828-92-4. Эмпирическая (брутто) формула — $C_{13}H_{18}Br_2N_2OHCl$. Молекулярная масса — 414,6 г/моль, растворимость в воде — 56,7 мкг/л. Агрегатное состояние — твёрдое, кристаллический порошок желтоватого цвета.

Амброксол зарегистрирован Европейским химическим агентством (ЕСНА) под номером 245-899-2. Согласно данным ЕСНА амброксол был классифицирован, как вещество, которое вызывает раздражение кожных покровов (класс опасности 2) и раздражение глаз (класс опасности 2A) [8].

Данное химическое вещество должно маркироваться пиктограммой (знаком) опасности «восклицательный знак» и сигнальным словом «Опасно»/«Warning» [9, 10].

При выполнении токсикологических исследований следовали рекомендациям, изложенным в Инструкции 1.1.11-12-206-2003 [11], Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [12], МР № 118-00-10 [13] и руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств [14].

Оценка острой токсичности амброксола проведена при разных путях введения (внутрижелудочный, ингаляционный) на 2-х видах лабораторных животных — белых нелинейных мышах и крысах. В качестве растворителя использовали 1% крахмальный клейстер. Острая ингаляционная токсичность изучена на модели интраназального введения химических веществ [15]. Животным опытных групп вводили интраназально свежеприготовленную суспензию изучаемого препарата, объём (мл) фармацевтической субстанции рассчитывали по МУ № 5789/1-91 [16]. Количественные параметры острой токсичности (DL_{50} и CL_{50}) рассчитывали по методу Литчфилда и Уилкоксона.

Изучение местного раздражающего кожу действия амброксола проведено на крысах, ирритативного — на кроликах, кожно-резорбтивного действия — на крысах с использованием «пробирочного» метода. Сенсibilизирующую (аллергенную) активность определяли в тесте опухания лапы мышей (ТОАМ).

Определение порога острого действия (Lim_{ac}) при ингаляционном поступлении фармацевтической субстанции проводилось на модели интраназального введения субстанции амброксола (группа № 1 — концентрация 30 мг/м³, группа № 2 — 90 мг/м³ и группа № 3 —

270 мг/м³). Критериями токсического действия амброксола для установления Lim_{ac} являлись интегральные показатели функционального состояния нервной системы: сумационно-подпороговый потенциал (СПП), показатели поведенческих тестов «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт».

Определение порога хронического действия проводилось в эксперименте продолжительностью 4 мес. на модели интраназального введения субстанции амброксола с использованием техники введения субстанции, аналогичной для острого эксперимента. Животных подвергали экспозиции трех различных концентраций: 10, 30 и 90 мг/м³. В течение всего эксперимента проводили систематическое наблюдение за состоянием, поведением животных, регистрировали интегральные параметры (масса и весовые коэффициенты внутренних органов). Токсическое воздействие на состояние центральной нервной системы определяли по изменению величины СПП и показателей теста «открытое поле». После завершения хронического эксперимента животных опытных и контрольной групп умерщвляли методом мгновенной декапитации. Определяли ряд параметров, отражающих функциональное состояние органов и систем организма подопытных крыс: гематологических (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, лейкоцитарная формула, тромбоциты, цветной показатель), биохимических (белок общий, глюкоза, креатинин, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, мочевины, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), железо, магний, кальций, триглицериды, мочевины, мочевиная кислота, билирубин), показатели анализа мочи (диурез, pH, белок, глюкоза, билирубин, лейкоциты).

Статистическая обработка данных токсикологического эксперимента выполнена с помощью компьютерной программы STATISTICA 13 (лицензия № AXA8111525627ARCN2ACD-M). Данные в зависимости от распределения величин представлены в виде средней величины и её ошибки ($M \pm m$), а также медианы и межквартильного интервала (Me , Q_{25} – Q_{75}). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты. Клиническая картина острого внутрижелудочного отравления амброксомом у крыс и мышей имела схожий характер и проявлялась в общей заторможенности и гиподинамии, увеличение дозы приводило к нарастанию признаков пассивности и вялости, отказ от приёма пищи.

Установлены следующие параметры острой токсичности амброксола гидрохлорида при внутрижелудочном введении лабораторным животным: DL_{50} в/ж крысы — 18357,5±1219,2 мг/кг; DL_{50} в/ж мыши — 7500,0±1318,8 мг/кг (4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76, вещества малоопасные [17]).

Среднесмертельная концентрация (CL_{50}) амброксола гидрохлорида, установленная на модели интраназального введения, составляет более 50 000 мг/м³ — 4 класс опасности по ГОСТ 12.1.007-76 (вещества малоопасные) [17].

Из результатов определения токсиметрических параметров острой токсичности амброксола гидрохлорида следует, что мыши являются более чувствительным видом лабораторных животных. Однако, учитывая, что коэффициент видовой чувствительности — КВЧ (определяется как DL_{50} крысы / DL_{50} мыши) составляет менее 3, можно сделать вывод о несущественных видовых различиях.

Однократное нанесение суспензии амброксола на кожу животных вызывало возникновение признаков слабой

обратимой гиперемии, что свидетельствует о слабом кожно-раздражающем действии (индекс раздражения — 1,2 балла). В условиях повторного эпикутанного воздействия амброксол вызывал слабое раздражение, но не проявлял кожно-резорбтивного действия.

После внесения 50% суспензии амброксола в 1% крахмальном геле в нижний конъюнктивальный свод глаз кроликов у животных возникало слезотечение, проходящее на 3–6 сутки наблюдения. Также на протяжении первых 24 часов после воздействия препарата отмечалось инъецирование сосудов конъюнктивы, отёк век. Таким образом, было установлено, что амброксол индуцирует умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз в условиях однократного воздействия.

Ранее было установлено, что амброксол обладает слабой кумулятивной активностью [18].

При изучении сенсибилизирующей (аллергенной) активности установлено, что уровни гиперчувствительности замедленного типа на внутрикожную провокационную пробу в сенсибилизированной опытной группе животных по абсолютному показателю в 4 раза превышали таковые в контроле, но различия были статистически незначительными ($p > 0,05$). По более строгому интегральному показателю бальной оценки частота и выраженность теста опухания лапы в опыте также практически не различались с контрольной группой, что свидетельствует об отсутствии алергизирующих свойств у амброксола. Результаты представлены в **таблице 1**.

Таблица 1 / Table 1

Показатели алергизации сенсибилизированных животных
Allergy rates of sensitized animals

Показатель, ед. изм.		Группы сравнения	
		Контрольная (n=10)	Опытная (n=10)
ТОАМ, в 10 ⁻² мм	$M \pm m$	0,50±0,27	2,00±0,56
	H*	0/10	1/10
в баллах	$M \pm m$	0	0,13±0,01
	H/*	0/0	0/0

Примечание: $M \pm m$ — средняя величина отёка уха животного и ошибка среднего; * - H (числитель — количество животных со сверхнормативными показателями, знаменатель — всего животных в группе).

Note: $M \pm m$ is the average value of the edema of the animal's ear and the error of the average; * - H (the numerator is the number of animals with excess indicators, the denominator is the total number of animals in the group).

Порог острого вредного (токсического) действия амброксола установлен экспериментально на модели интраназального введения субстанции крысам в концентрациях 30, 90 и 270 мг/м³ по изменению поведенческих показателей. При концентрации 90 мг/м³ отмечалось снижение на 26% уровня суммации подпороговых импульсов ЦНС (значение СПП) по отношению к контролю. В тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» при воздействии концентраций 90 и 270 мг/м³ зафиксировано увеличение количеств посещений открытой части лабиринта и свешиваний с лабиринта. Данные показатели с учётом изменения величины СПП свидетельствуют о преобладании процессов возбуждения над торможением нервной деятельности при остром ингаляционном воздействии ам-

броксола. Таким образом, порог острого ингаляционного действия принят на уровне 90 мг/м³.

Порог хронического вредного действия устанавливали по комплексу поведенческих и клинико-диагностических параметров, среди которых были обнаружены ряд изменений, которые представлены в **таблице 2**.

В случае экспозиции концентраций 10 и 30 мг/м³ наблюдалось отсутствие значимых изменений в процессах возбуждения и торможения нервной деятельности, эмоционально-поведенческой реакции в сравнении с животными интактной (контрольной) группы. В то же время, у животных, подвергавшихся дозозомонотонной экспозиции наиболее высокой концентрации амброксола (90 мг/м³), наблюдалась активизация вертикальной двигательной активности (в 3,66 раза, $p < 0,05$) и увеличение эпизодов груминга (в 4,25 раза, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении исследовательского поведения и повышенной тревожности животных.

Анализ статистически значимых показателей, которые изменились в ответ на длительное токсическое действие фармакологической субстанции амброксола свидетельствует о том, что из всех испытанных концентраций в качестве максимальной недействующей (подпороговой) можно принять концентрацию 10 мг/кг (группа № 1), на уровне которой наблюдались лишь минимальные отклонения при сравнении с интактным контролем в виде лимфоцитоза (на 10%), при этом остальные анализируемые морфо-функциональные показатели были в пределах допустимой статистической ошибки для сравнения опытной и контрольной групп. Учитывая, что показатели периферической крови являются лабильными, а лимфоцитоз не проявился при более массивном дозовом воздействии (группа № 2 и № 3), концентрацию в 10 мг/кг амброксола можно расценивать как подпороговую.

Также необходимо отметить, что более высокие концентрации амброксола (на один и два порядка соответственно) привели к более выраженным изменениям биохимических показателей крови (отклонения в содержании в крови ЛДГ, мочевины, щелочной фосфатазы, АЛТ, нарушение метаболизма глюкозы). Для группы с наиболее высоким уровнем экспозиции (группа № 3) также отмечены изменения показателей периферической крови (содержание гемоглобина и нейтрофилов), что указывает на наличие отчётливых проявлений дозовой зависимости токсического эффекта при хронической экспозиции амброксолом.

Обсуждение. Определение недостающих токсикометрических значений для установления класса опасности фармакологической субстанции амброксола проводили с помощью логарифмических уравнений (**табл. 3**).

Значение коэффициента запаса исходя из величин Lim_{ac} , Lim_{chr} , Z_{chr} КВЧ равно 8-и. ПДК_{впр3} амброксола рассчитана как отношение величин порога хронического действия к коэффициенту запаса (30/8=3,75), что позволяет рекомендовать установить значение ПДК_{впр3} амброксола гидрохлорида на уровне 4,0 мг/м³.

Определение класса опасности амброксола проводили по критериям, представленным в ГОСТ 12.1.007-76 для следующих параметров токсичности: Z_{ac} , Z_{chr} , ПДК_{впр3}, $DL_{50\ per\ os}$, $DL_{50\ cut}$. Таким образом, для амброксола в воздухе рабочей зоны по лимитирующему значению из всех показателей (Z_{chr}) установлен 3-й класс опасности — вещество умеренно опасное. Для контроля содержания фармацевтической субстанции в воздухе рабочей зоны в лаборатории хроматографических исследований госу-

Таблица 2 / Table 2

Статистически значимые изменения показателей животных в хроническом эксперименте, характеризующие биологическое действие амброксола**Statistically significant changes in animal indicators in the chronic experiment characterizing the biological action of ambroxol**

Исследуемые показатели, ед. изм.	Группы сравнения			
	Контрольная группа	группа 1 (10 мг/м ³)	группа 2 (30 мг/м ³)	группа 3 (90 мг/м ³)
Количество вертикальных стоек, усл. ед.	3,00 (2,00–9,00)	4,00 (3,00–5,00)	7,00 (5,00–8,00)	11,00* (2,50–13,50)
Количество случаев груминга, усл. ед.	2,00 (1,00–4,00)	3,00 (2,50–5,00)	6,00 (5,00–8,00)	8,50* (5,50–11,00)
Масса селезенки, г	0,95 (0,87–1,17)	1,20 (1,02–1,27)	1,97 (1,67–2,15)*	2,02 (1,85–2,20)*
Относительный массовый коэффициент селезенки	0,34 (0,30–0,43)	0,45 (0,40–0,52)	0,74 (0,79–0,78)*	0,73 (0,67–0,79)*
Относительное содержание лимфоцитов, %	67,0 (59,0–70,0)	74,0* (69,0–76,0)	69,3 (65,5–74,4)	70,6 (65,1–73,3)
Содержание гемоглобина, г/л	147,0 (145,5–147,5)	141,0 (134,0–149,0)	156,0 (147,0–162,0)	151,0 (150,0–58,5)**
Содержание нейтрофилов, 10 ⁹ /л	4,08 (3,72–4,60)	3,21 (2,62–4,16)	3,81 (2,04–4,85)	4,98 (2,70–5,85)*
Содержание глюкозы, мкмоль/л	4,24 (3,55–5,11)	4,31 (3,13–5,18)	8,67* (7,17–10,14)	8,51* (3,05–10,51)
Концентрация мочевины, ммоль/л	23,44 (22,76–24,26)	23,16 (21,47–24,96)	21,80 (20,84–22,87)**	22,62 (21,68–23,53)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	213,4 (115,8–301,3)	134,4 (50,20–372,0)	116,2 (0,00–179,8)	40,90 (12,95–53,10)**
Содержание АЛТ в сыворотке крови, Ед/л	139,0 (133,8–167,3)	139,8 (113,9–164,7)	118,5 (93,50–31,2)*	101,8 (99,00–10,9)**

Примечание: * — статистические различия при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$.

Note: * — statistical differences at $p < 0.05$, ** at $p < 0.01$.

Таблица 3 / Table 3

Расчёт значений токсикометрических параметров амброксола по логарифмическим уравнениям**Calculation of ambroxol toxicometric parameters by logarithmic equations**

Логарифмическое уравнение (формула) и расчёты по нему	Расчётные значения параметров токсикометрии
$\lg CL_{50} = 1,041 \lg LD_{50} \text{ в/ж} + 0,29$; где $LD_{50} \text{ в/ж} = 18\ 357,5 \text{ мг/кг}$	$CL_{50} = 53\ 534,02$
Зона острого действия (Z_{ac}) $Z_{ac} = CL_{50} / Lim_{ac}$; где $CL_{50} = 53534,02$; $Lim_{ac} = 90$	$Z_{ac} = 589,58$
Зона хронического действия (Z_{chr}) $Z_{chr} = Lim_{ac} / Lim_{chr}$; где $Lim_{ac} = 90$; $Lim_{chr} = 30$	$Z_{chr} = 3$

дарственного предприятия «НПЦГ» разработана и метрологически аттестована спектрофотометрическая методика измерений, позволяющая определять содержание фармацевтической субстанции в диапазоне концентраций — 2,0–50,0 мг/м³ [19].

Заключение. На основании экспериментальных исследований и расчётных логарифмических уравнений обоснован

гигиенический норматив фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорид в воздухе рабочей зоны, который составил 4,0 мг/м³. По степени воздействия на организм согласно ГОСТ 12.1.007-76 амброксол классифицирован в воздухе рабочей зоны к 3 классу опасности (вещество умеренно опасно). При выполнении рабочими технологических операций с субстанцией требуется защита кожи и глаз.

Список литературы

- Максимов Г.Г. Промышленная токсикология как важный раздел медицины труда: ретроспектива, реальность и перспективы развития (обзор литературы). *Токсикологический вестник*. 2022; 4: 206–216. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-206-216>
- Максимов Г.Г. *Промышленная токсикология*. М.: Издательство Юрайт; 2023.
- 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://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-574-585> <https://elibrary.ru/yqucan>
- Binks S. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occupational Medicine*. 2003; 53: 363–370. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg116>
- 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.
6. Morice A., Kardos P Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016; 3(1): e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>
 7. Зайцев А.А. Современный взгляд на фармакотерапию кашля. *Практическая пульмонология*. 2018; 3: 88–94. <https://elibrary.ru/ywryfv>
 8. ECHA. Notified classification and labelling according to CLP criteria. <https://clck.ru/38pxhT> (дата обращения 14.12.2022).
 9. Regulation (EC) № 1907/2006 of the European Parliament and of the Council. <https://clck.ru/38pxgM> (дата обращения 14.12.2022).
 10. ГОСТ 31340-2013 Предупредительная маркировка химической продукции. Общие требования. Минск: Госстандарт; 2016.
 11. Инструкция 1.1.11-12-206-2003 Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов. <https://clck.ru/38pxas> (дата обращения 25.12.2023).
 12. Инструкция 1.1.11-12-35-2004 Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: <https://clck.ru/38pxYb> (дата обращения 20.12.2023).
 13. Методические рекомендации № 118-00-10 Экспериментальное обоснование и расчёт ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны. Минск: М-во здравоохранения Респ. Беларусь; 2000.
 14. Миронов А.Н. отв. ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К; 2012.
 15. Кательникова А.Е., Крышень К.Л., Зуева А.А., Макарова М.Н. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2019; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-09>.
 16. Методические указания № 5789/1-91 Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды. М.; 1993.
 17. ГОСТ 12.1.007-76 Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. М.: Стандартиформ; 2007.
 18. Василькевич В.М., Колеснева Е.В. Изучение кумулятивной активности фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорида в субхроническом эксперименте. *Сборник материалов междунаучно-практической конф. «Здоровье и окружающая среда»*. Минск.: Изд. центр БГУ; 2021: 93–95.
 19. Лебединская К.С., Крымская С.А., Ламоткин С.А. Спектрофотометрический метод определения фармацевтической субстанции амброксола гидрохлорида в воздухе. *Труды БГТУ. Сер. 2, Химические технологии, биотехнологии, геоэкология*. 2023; 265(1): 30–35.

References

1. Maksimov G.G. Industrial toxicology as an important part of occupational medicine: retrospective, reality and development prospects (literature review). *Toxicological Review*. 2022; 30(4): 206–216. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-206-216> (in Russian).
2. Maksimov G.G. *Industrial toxicology*. М.: Izdatel'stvo Jurajt; 2023 (in Russian).
3. Tonshin A.A., Tkacheva T.A., Kautina S.V., Golubeva M.I. Development of new methods for predicting hygienic standards for the content of medicines in the air of the working area on the example of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2023; 63(9): 574–585. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-9-574-585>. <https://elibrary.ru/yqucan>
4. Binks S. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occupational Medicine*. 2003; 53: 363–370. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqg116>
5. Golubeva M.I., Shashkina L.F., Rozhnov G.I., Novikov S.M. Features of substantiation of safe levels of drug content in the air of the working area. *Toxicological Review*. 2001; 1: 14–20 (in Russian).
6. Morice A., Kardos P Comprehensive evidence-based review on European antitussives. *BMJ Open Respir. Res.* 2016;3 (1): e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016-000137>
7. Zaitsev A.A. Modern principles of cough pharmacotherapy. *Practical Pulmonology*. 2018; 3: 88–94. <https://elibrary.ru/ywryfv> (in Russian).
8. ECHA. Notified classification and labelling according to CLP criteria. <https://clck.ru/38pxhT> (Accessed 14.12.2022).
9. Regulation (EC) № 1907/2006 of the European Parliament and of the Council <https://clck.ru/38pxgM> (Accessed 14.12.2022).
10. State Standard 31340-2013 Warning Labels of Chemical Products. General Requirements (in Russian).
11. Instruktziya 1.1.11-12-206-2003 Hygienic regulation of medicines in the air of the working area, atmospheric air of populated areas and water of water bodies. <https://clck.ru/38pxas> (in Russian).
12. Instruction 1.1.11-12-35-2004 Requirements for Setting up Experimental Studies for Primary Toxicological Assessment and Hygienic Regulation of Substances <https://clck.ru/38pxYb> (Accessed 20.12.2023) (in Russian).
13. Guidelines No. 118-00-10 Experimental substantiation and calculation of ESEL of harmful substances in the air of the working area. Minsk: M-vo zdravookhraneniya Resp. Belarus', 2000.
14. Mironov A.N. responsible ed. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part 1. Moscow: Grif i K; 2012 (in Russian).
15. Katel'nikova A.E., Kryshen' K.L., Zueva A.A., Makarova M.N. Intranasal administration of drugs to laboratory animals. *Laboratory animals for scientific research*. 2019; 2. <https://doi.org/10.29296/2618723X-2019-02-09> (in Russian).
16. Guidelines № 5789/1-91 Guidelines for the experimental substantiation of MPCs of microorganism-producers and preparations containing them in industrial and environmental objects: М.; 1993.
17. State Standard 12.1.007-76. Harmful substances. Classification and general safety requirements. М.: Standartinform; 2007.
18. Vasilkevich V.M., Kolesneva E.V. Study of the cumulative activity of the pharmaceutical substance Ambroxol hydrochloride in a subchronic experiment. *Collection of materials of the international scientific and practical conference «Health and the Environment»*. Minsk; 2021: 93–95 (in Russian).
19. Spectrophotometric method for determining the pharmaceutical substance ambroxol hydrochloride in air. *Proceedings of BSTU. Ser. 2, Chemical technology, biotechnology, geoecology*. 2023; 265(1): 30–35 (in Russian).