

А.Г. Горохова¹, Н.А. Мартынова¹, Е.П. Колова²**К ВОПРОСУ О ГИГИЕНИЧЕСКОМ НОРМИРОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
БЕНЗОДИАЗЕПИНОВОГО РЯДА**¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23, ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041² Новокузнецкий институт (ф-ал) Кемеровского государственного университета, 6, ул. Кузнецова, Новокузнецк, Россия, 654041

В эксперименте изучен риск возможного токсического действия на организм лекарственных препаратов — производных 1,4-бензодиазепина — при однократном и многократном поступлении внутрьжелудочно, ингаляционно, эпикутанно. Даны рекомендации по гигиеническому нормированию производных 1,4-бензодиазепина — алпразолама, диазепама, мезапама и нозепама. Результаты исследования легли в основу обоснования ориентировочного безопасного уровня воздействия алпразолама на уровне 0,1 мг/м³, диазепама на уровне 0,2 мг/м³, мезапама на уровне 0,3 мг/м³ и нозепама на уровне 1,0 мг/м³ в воздухе рабочей зоны.

Ключевые слова: производные 1,4-бензодиазепина, токсичность, ориентировочный безопасный уровень воздействия.

L.G. Gorokhova¹, N.A. Martynova¹, E.P. Kolova². **On hygienic regulation of benzodiazepines**¹ FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041² Novokuznetsk Institute (Branch) of Kemerovo State University, 6, Kuznetsov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

Experimental studies covered risk of possible toxic influence by medications — derivatives of 1.4-benzodiazepine — in single and multiple intake by intragastric way, inhalation and skin application. The authors give recommendations on hygienic regulation of 1.4-benzodiazepine derivatives — alprazolam, diazepam, mezapam and nozepam. The study results served as a base for specifying approximate safe level of exposure to alprazolam at level of 0.1 mg/m³, diazepam — 0.2 mg/m³, mezapam — 0.3 mg/m³ and nozepam at level of 1.0 mg/m³ in the air of workplace.

Key words: 1.4-benzodiazepine derivatives, toxicity, approximate safe level of exposure.

Основная задача медицины труда — сохранение и укрепление состояния здоровья работающего населения. Инструментами для решения этой важной медико-социальной задачи являются: разработка и внедрение мероприятий по созданию благоприятных и безопасных условий труда; предупреждение развития профессиональных и производственно обусловленных заболеваний; научное обоснование и практическое внедрение новых медицинских технологий, направленных на сохранение здоровья трудящихся [4].

Одним из ключевых направлений медицины труда является гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны, которое осуществляется на основе экспериментального изучения их токсичности [5,8].

Бензодиазепиновые соединения — большая группа синтетических органических соединений, образованных путем соединения бензольной и диазепиновой кольцевых систем. Производные бензодиазепина оказывают анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее, антиконвульсивное и антипароксизмальное действие. Популярность их применения объясняется эффективностью, широким терапевтическим спектром и относительной безопасностью даже в комбинации с другими препаратами [9,12]. Для клинического применения предложено большое количество их произ-

водных. В настоящее время в медицинской практике применяются более 50 препаратов — производных бензодиазепина.

В процессе получения данных препаратов возможно попадание субстанции препаратов в воздух рабочей зоны [3]. Контакт работающих с данными веществами при отсутствии сведений об их токсичности явился основой для проведения исследований токсических свойств четырех лекарственных препаратов (диазепам, нозепам, мезепам, алпразолам) — производных 1,4-бензодиазепина с обоснованием гигиенических нормативов для них в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы исследования. Был выполнен комплекс токсикологических, физиологических, биохимических, патоморфологических и статистических исследований. Токсические свойства соединений изучали в опытах на 140 беспородных и 220 линейных мышах, 1035 крысах, 140 морских свинках, 9 кроликах и 15 собаках, содержащихся в стандартных условиях вивария и прошедших карантин. В опытах моделировали различные режимы (однократный, повторный, хронический) и способы воздействия (внутрижелудочный, ингаляционный, эпикутанный). Эксперименты выполняли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения России

№ 267 от 19.06.2003 г.). Постановка опытов, питание и содержание животных соответствовали требованиям «Методических указаний к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163–80).

Определялись средние смертельные дозы, порог острого однократного действия, раздражающее действие на кожу и слизистые, кумулятивная, аллергенная, эмбриотоксическая активность.

Острая токсичность нозепама, алпрозолама, мезапама и диазепама изучена в опытах на белых мышах и крысах при однократном внутрижелудочном введении в виде 20% раствора на растительном масле в дозах от 300 до 7000 мг/кг. Динамику выживаемости и развития признаков интоксикации регистрировали в течение 14 дней.

Изучение местного раздражающего действия на кожу и кожно-резорбтивного эффекта проведено при аппликациях изучаемых веществ в виде 30% мази на вазелиновой основе на кожу крыс и морских свинок с последующей оценкой реакции кожи и общего состояния животных. Изучение местного действия на слизистые оболочки глаз проводили на кроликах при внесении веществ в нативном виде однократно в конъюнктивальный мешок правого глаза животных.

Изучение сенсibilизирующего действия проводилось методом многократных эпикутанных аппликаций и методом воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа по Черноусову [10].

Способность веществ кумулировать в организме определяли по методу Лима с последующим вычислением коэффициента кумуляции.

О характере токсического действия веществ в подостром эксперименте (введение $0,1 \text{ LD}_{50}$ в течение четырех недель) судили по результатам биохимических, гематологических и патоморфологических исследований.

При ингаляционном воздействии в опытах на крысах для всех соединений устанавливали порог острого однократного действия (Lim_{ac}). Пороговость эффекта определяли, используя маркерные показатели, выявленные в подостром эксперименте.

Эмбриотоксические свойства лекарственных препаратов — производных 1,4-бензодиазепамина — исследовали методом учета частоты доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках крыс.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 6.0». Величину ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) рассчитывали по уравнениям, рекомендованным методическими указаниями 1.1.726–98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны».

Результаты исследования. Основные параметры токсикометрии производных 1,4-бензодиазепамина приведены в табл. 1. Из таблицы видно, что по величинам средних смертельных доз (LD_{50}) согласно требованиям ГОСТ 12.1.007–76 изученные соединения относятся к умеренно опасным веществам (III класс опасности). Существенных различий в видовой и половой чувствительности к веществам у животных не отмечено.

Клиника острого отравления характеризовалась снижением двигательной активности, миорелаксацией, дискоординацией движений, клонико-тоническими судорогами, снижением температуры тела и гибелью животных в течение первых трех суток.

Опыты показали, что все препараты оказывали слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Диазепам оказывал слабое раздражающее действие на кожу. Нозепам, алпрозолам и мезапам кожно-резорбтивным и раздражающим действием на кожу не обладали.

Сенсibilизирующего действия у изученных соединений выявлено не было.

При изучении способности веществ кумулировать в организме установлено, что нозепам и диазепам обладают слабой, мезапам — средней, а алпрозолам — выраженной способностью к кумуляции (см. табл. 1). Полученные результаты свидетельствуют о том, что для достижения сходных эффектов при введении изучаемых веществ требуется меньшее суммарное количество алпрозолама по сравнению с другими пре-

Таблица 1

Основные показатели токсикометрии производных 1,4-бензодиазепинов

Показатель токсикометрии		Нозепам	Алпрозолам	Мезапам	Диазепам
LD_{50} , мг/кг, внутривенно	крысы-самцы	9000	1600	–	2200
	крысы-самки	–	–	2235	–
	мыши-самцы	3830	530	762	660
	мыши-самки	4060	520	1216	600
Коэффициент видовых различий		2,3	3,0	1,8	3,3
Коэффициент половой чувствительности		1,1	1,0	1,6	1,1
Коэффициент кумуляции		>5	1,95	4,9	>5
Lim_{ac} , мг/м ³		43,7	13,8	4,0	2,03
Раздражающее действие на кожу		нет	нет	нет	слабое
Раздражающее действие на глаз		слабое	слабое	слабое	слабое
Сенсibilизирующее действие		нет	нет	нет	нет

паратами изучаемой группы. Наличие функциональной кумуляции говорит о возможности токсического эффекта при длительном воздействии малых доз бензодиазепиновых соединений, что необходимо учитывать при рекомендации гигиенических нормативов для воздуха рабочей зоны, так как при работе с данными веществами велика опасность возникновения хронического отравления.

При изучении токсического действия веществ в подостром эксперименте клинические проявления отравления наиболее ярко были выражены при затравке алпразоламом и характеризовались снижением двигательной активности, брадикардией, снижением ректальной температуры, нарушением координации движений.

При исследовании периферической крови у крыс в процессе затравки изучаемыми веществами выявлено снижение содержания гемоглобина, свидетельствующее о наличии у животных явлений гемической гипоксии.

Изменения биохимических показателей крови при введении всех веществ были однотипны (табл. 2). При сохранении физиологического уровня общего белка, тимоловая проба оказалась сниженной в 1,3 раза (увеличение уровня альбуминов на фоне снижения содержания глобулинов), что свидетельствует о наличии диспротеинемии.

Печень занимает ключевые позиции в поддержании гомеостаза организма, особенно в условиях острой и хронической интоксикации. Два фермента, катализирующие реакции трансаминирования, — аланинаминотрансфераза (АлАТ) и аспартатаминотрансфераза (АсАТ) — используются в качестве индикаторов патологических изменений печени.

Интоксикация мезапамом и нозепамом не вызывала изменения активности ферментов в сыворотке. Введение алпразолама в организм вызывало стойкое достоверное снижение активности АлАТ в сыворотке крови, коррелирующее с повышением активности АсАТ. Рассогласованность между активностью аминотрансфераз при интоксикациях, не вызывающих массового цитолиза гепатоцитов, в большей степени отражает состояние проницаемости мембран клеток, чем функциональное состояние органа в целом. Поступление в организм диазепама вызывало, напротив, полуторакратное повышение активности АлАТ и такое же снижение активности АсАТ. Соотношение трансаминаз обеспечивает жесткий параметр гомеостаза — уровень глюкозы и является маркером работы митохондрий и углеводного обмена на стадии усиленного глюконеогенеза, что подтверждается достоверным увеличением концентрации в сыворотке крови глюкозы и увеличением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1,5 раза.

Поступление в течение четырех недель в организм бензодиазепиновых соединений сопровождалось достоверным повышением содержания в крови белка острой фазы воспаления — церулоплазмينا, обладающего супероксиддисмутазной активностью. Его содержание увеличивается при активации процессов свободнорадикального окисления и начале воспаления, как правило, на фоне снижения антиоксидантной защиты [2,6], что подтверждается в наших экспериментах достоверным снижением активности каталазы — важнейшего компонента антиоксидантной системы.

При ЭКГ-исследовании животных, подвергшихся воздействию алпразолама и нозепама, выявлено уре-

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови крыс при подострой интоксикации производными 1,4-бензодиазепинов ($M \pm m$)

Показатель	Группа животных	Мезапам	Нозепам	Алпразолам	Диазепам
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	1,38±0,66	1,47±0,11	0,93±0,06*	0,53±0,03**
	контроль	1,43±0,08	1,53±0,025	0,76±0,05	0,80±0,08
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,66±0,053	0,89±0,11	0,60±0,02**	0,76±0,03*
	контроль	0,77±0,067	0,8±0,04	0,75±0,01	0,52±0,10
Активность ЛДГ, ммоль/(ч·л)	опыт	—	10,2±0,95	9,2±2,0	11,9±0,59*
	контроль	—	8,2±0,92	7,8±1,03	8,6±1,02
Глюкоза, ммоль/л	опыт	5,33±0,17	5,85±0,17	6,50±0,33*	6,28±0,17*
	контроль	5,28±0,25	5,70±0,17	5,36±0,28	5,43±0,31
Общий белок, г/л	опыт	71,3±1,82	73,9±1,82	77,8±2,18	76,7±1,75
	контроль	71,1±1,45	75,4±2,17	78,6±1,80	75,6±3,39
Тимоловая проба, ед.	опыт	3,2±0,18*	—	3,2±0,16**	2,4±0,26*
	контроль	3,8±0,11	—	4,0±0,21	3,2±0,2
Активность каталазы, %	опыт	52,3±4,25**	59,8±7,65	58,2±4,69*	43,6±8,32*
	контроль	69,8±4,02	72,6±6,02	71,3±3,01	70,4±5,03
Концентрация церулоплазмينا, мг/л	опыт	287,2±9,2*	—	265,3±12,6*	382,3±16,6**
	контроль	247,6±8,5	—	230,5±1,4	268,9±9,0

Примечания: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$ (достоверные отличия по отношению к контрольной группе животных).

жение частоты сердечных сокращений (ЧСС), увеличение продолжительности интервала QT и зубца P, что свидетельствует о нарушениях внутрижелудочковой проводимости и увеличении продолжительности реполяризации кардиомиоцитов.

При микроскопическом исследовании на срезах ткани печени опытных крыс всех четырех групп наблюдались выраженные дистрофические изменения. В отдельных участках печени животных, затравленных алпрозоламом, имелись мелкофокусные мультилокулярные некрозы, которые захватывают группы гепатоцитов в количестве 5–7. В почках животных всех групп изменения были однотипными в виде диффузных дистрофических изменений нефроэпителия.

Известен молекулярный механизм центрального действия бензодиазепиновых препаратов, который определяется взаимодействием молекул со специфическими бензодиазепиновыми рецепторами в субсинаптической мембране нейронов [11]. В тканях головного мозга животных всех экспериментальных групп обнаружены диффузно-дистрофические изменения нейронов, зональное выпадение отдельных нейронов, глиальные рубцы, гиперхроматоз части нейронов, пикноз отдельных ядер и рексис отдельных клеток. Отмечались признаки отека мягких мозговых оболочек. Патоморфологические исследования диагностируют возможность возникновения клинически значимых необратимых поражений гепаторенальной системы и нарушения мозговой функции при воздействии на организм 1,4-бензодиазепинов.

Таким образом, повторное внутрижелудочное введение производных 1,4-бензодиазепина способствует формированию в организме подопытных животных комплекса морфофункциональных изменений, свидетельствующих об общетоксическом характере их действия с преимущественным вредным влиянием на функциональное состояние гепаторенальной системы и ЦНС. Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о возможности поражения печени при использовании бензодиазепинов. Известны случаи хронического отравления данными препаратами в клинической практике. У ряда пациентов, принимавших бензодиазепины в течение длительного времени, выявлялись нарушения функции печени, повышение активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы [1,11].

В условиях моделирования хронической интоксикации изучаемыми препаратами на беспородных собаках в течение пяти недель при внутрижелудочном поступлении препарата наблюдались изменения состояния печени, подтверждающиеся результатами морфологического исследования, идентичные таковым при подостром эксперименте на крысах (жировая инфильтрация гепатоцитов).

При ингаляционном воздействии были определены величины Lim_{ac} для изученных веществ, представленные в табл. 1. По величине Lim_{ac} более токсичными оказались диазепам и мезапам, пороговые

концентрации для которых равны 2,03 и 4,0 мг/м³ соответственно.

Анализ исследования эмбриотоксических свойств производных 1,4-бензодиазепина свидетельствует, что внутрижелудочное воздействие изучаемых веществ не оказало повреждающего действия на семенники и сперматозоиды. Увеличения постимплантационной гибели эмбрионов не наблюдалось ни на одной из стадий сперматогенеза, что согласуется с литературными данными, согласно которым бензодиазепины не обладают выраженными мутагенными свойствами [7].

Выводы. 1. Полученные экспериментальные данные послужили основой для гигиенического регламентирования изученных производных 1,4-бензодиазепина. Результаты исследования легли в основу обоснования ОБУВ алпрозолама на уровне 0,1 мг/м³, диазепам на уровне 0,2 мг/м³, мезапам на уровне 0,3 мг/м³ и нозепам на уровне 1,0 мг/м³ в воздухе рабочей зоны, которые законодательно утверждены Минздравом РФ (ГН 2.2.5.2308–07). 2. Сведения о токсичности производных 1,4-бензодиазепина включены в промышленные регламенты и используются для контроля за качеством производственной среды с целью создания безопасных условий труда.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см. REFERENCES стр. 12)

1. Аведисова А.С., Ястребов Д.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т. 06, № 4. — С. 68–72.
2. Горохова Л.Г., Бондарев О.И., Мартынова Н.А., Бугаева М.С. // Медицина в Кузбассе. — 2013. — № 1. — С. 38–44.
3. Горохова Л.Г., Суржиков Д.В., Михайлова Н.Н., Мартынова Н.А. // Бюлл. Вост.-Сиб. НЦа Сиб. отд. РАМН. — 2013. — № 3 (91), Часть 2. — С. 57–60.
4. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Кузьмина Л.П. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 6. — С. 7–12.
5. Измеров Н.Ф. // Мед. труда и экология человека. — 2015. — № 2 (2). — С. 5–12.
6. Илюкевич Г.В., Смирнова Л.А. // Весці НАН Беларусі. Сер. мед.-біял. навук. — 2002. — № 2. — С. 23–25.
7. Кузденбаева Р.С., Байкешева Г.Е. // Репродуктивная медицина. — 2011. — № 3–4 (08–09). — С. 49–63.
8. Рукавишников В.С., Соседова Л.М. // Мед. труда и пром. эколог. — 2013. — № 3. — С. 1–6.
9. Точилов В.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2006. — № 4. — С. 54–59.
10. Черноусов А.Д. // Гиги. труда и профзаболеваний. — 1987. — № 6. — С. 45–47.
11. Ястребов Д.В. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2012. — № 1 (14) — С. 62–68.

REFERENCES

1. Avedisova A.S., Yastrebov D.V. // Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2004. — Vol 6. — 4. — P. 68–72 (in Russian).
2. Gorokhova L.G., Bondarev O.I., Martynova N.A., Bugaeva M.S. // Meditsina v Kuzbasse. — 2013. — P. 38–44 (in Russian).

3. Gorokhova L.G., Surzhikov D.V., Mikhaylova N.N., Martynova N.A. // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN. — 2013. — 3 (91). — Part 2. — P. 57–60 (in Russian).
4. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Kuz'mina L.P. // Industr. med. — 2013. — 6. — P. 7–12 (in Russian).
5. Izmerov N.F. // Med. truda i ekologiya cheloveka. — 2015. — 2 (2). — P. 5–12 (in Russian).
6. Ilyukovich G.V., Smirnova L.A. // Vestsi NAN Belarusi. Ser. med-biyal. navuk. — 2002. — 2. — P. 23–25 (in Russian).
7. Kuzdenbaeva R.S., Baykesheva G.E. // Reprodukativnaya meditsina. — 2011. — 3–4 (8–9). — P. 49–63 (in Russian).
8. Rukavishnikov V.S., Sosedova L.M. // Industr. med. — 2013. — 3. — 1–6 (in Russian).
9. Tochilov V.A. // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2006. — 4. — P. 54–59 (in Russian).
10. Chernousov A.D. // Gig. truda i profzabolevaniy. — 1987. — 6. — P. 45–47 (in Russian).
11. Yastrebov D.V. // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. — 2012. — 1 (14). — P. 62–68 (in Russian).
12. Pollack M.H. // J. Clin. Psychiatry. — 2001. — Vol. 62, Suppl. 19. — P. 20–25.

Поступила 29.03.2016

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Горохова Лариса Геннадьевна (Gorokhova L.G.),
ст. науч. сотр. лаб. эксп. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ КПППЗ»,
канд. биол. наук. E-mail: ponomarikova@mail.ru.

Мартынова Нина Андреевна (Martynova N.A.),
ст. науч. сотр. лаб. прикл. гиг. иссл. ФГБНУ «НИИ
КПППЗ», к.м.н. E-mail: ecologia_nie@mail.ru.

Колова Екатерина Павловна (Kolova E.P.),
ст. 3-го курса биолого-химического профиля естественно-
географического ф-та Новокузнецкого института (филиала) КГУ. E-mail: fiskaf@mail.ru.

УДК 613.6

А.М. Олещенко, В.В. Захаренков, Д.В. Суржигов, В.В. Кислицына, Т.Г. Корсакова

ОЦЕНКА РИСКА НАРУШЕНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ ПРОМЫШЛЕННЫХ ПРЕДПРИЯТИЙ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 23,
ул. Кутузова, Новокузнецк, Россия, 654041

В статье представлены результаты оценки рисков: хронической интоксикации; острых токсических эффектов; канцерогенного; развития профессиональных заболеваний пылевой этиологии. Выявлено, что наиболее высокие уровни риска хронической интоксикации и канцерогенного риска имеют работники угольных разрезов. Наиболее опасной является профессия машиниста тепловозов. Высокий риск профессионального заболевания пылевой этиологии отмечается у работников электросталеплавильного и рельсобалочного производств. Наиболее опасны профессии сталеваров электропечей, подручных сталевара, машинистов крана, вальцовщиков стана горячей прокатки, нагревательщиков металла. Выявлены загрязняющие вещества, вносящие наибольший вклад в формирование риска для здоровья работников.

Ключевые слова: промышленные предприятия, условия труда, риск, профессиональная заболеваемость.

A.M. Oleshchenko, V.V. Zakharenkov, D.V. Surzhikov, V.V. Kislitsyna, T.G. Korsakova. **Evaluation of health risk in industrial workers**

FSBSI «Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases», 23, Kutuzov str., Novokuznetsk, Russia, 654041

The article presents results of evaluating chronic intoxication risks, acute toxic effects risk, carcinogenic risk and risk of occupational diseases due to dust. Findings are that the highest risk levels for chronic intoxication and carcinogenic risk are seen in coal open cast miners. The most dangerous occupation is diesel locomotive operator. High risk of occupational disease due to dust is seen in electric steel-making, rail and structural steel production. The most dangerous occupations are electric furnace melters, melter assistants, crane operators, hot rolling operators, metal heaters. The authors revealed chemical pollutants making maximal contribution into formation of health risk for workers.

Key words: industrial enterprises, work conditions, risk, occupational morbidity.

Одним из основных направлений научной деятельности ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» является гигиеническая оценка социальных, экологических и производственных факторов риска.