

МОЗ УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ  
ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ  
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ  
ЛІСТ

*про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я*

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
Український центр наукової медичної інформації  
та патентно-ліцензійної роботи  
(Укрмедпатентінформ)

# ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 40 - 2018

Випуск 2 з проблеми  
«Гігієна праці та профзахворювання»  
Підстава: рішення ЕПК «Гігієна праці  
та профзахворювання»  
Протокол № 2 від 27.10.2017 р.

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕННЯ:  
ГІГІЄНА ПРАЦІ ТА ПРОФЗАХВОРИВАННЯ

## СПОСІБ ВСТАНОВЛЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ ГРАНИЧНО ДОПУСТИМОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ СУКЦИНАТВМІСНОГО АНТИДІАБЕТИЧНОГО ЗАСОБУ

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ  
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДУ «ІНСТИТУТ ПРОБЛЕМ  
ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ  
ІМ. В.Я. ДАНИЛЕВСЬКОГО  
НАМН УКРАЇНИ»

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ  
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

ЛАЛИМЕНКО О.С.,  
КУДРЯ М.Я.,  
ЗАВГОРОДНІЙ І.В.

м. Київ

**Суть  
впровадження:**

призначено для встановлення біологічної граничної допустимої концентрації (БГДК) сукцинатвмісного антидіабетичного засобу (АДЗ) в плазмі крові на підставі визначених та обґрунтованих біомаркерів експозиції та ефекту з метою розробки заходів щодо оптимізації умов праці робітників відповідних виробництв.

Пропонується для впровадження в профільних лікувально-профілактичних закладах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних).

При виробництві лікарських засобів провідним небезпечним фактором є забруднення повітря робочої зони аерозолями сировини, проміжними та кінцевими продуктами синтезу лікарських засобів на різних стадіях технологічного процесу.

Для підвищення точності та надійності гігієнічних нормативів методи контролю повітря виробничого середовища повинні бути доповнені встановленням гранично допустимої концентрації сполуки в біологічному субстраті у працюючих. Зазначений гігієнічний норматив дозволяє оцінювати індивідуально поглинену дозу речовини у працюючих відповідних виробництв, виявляти осіб з підвищеним ризиком, своєчасно розробити та провести необхідні профілактичні, організаційні та лікувальні заходи.

Впровадження сучасної технології синтезу та виробництва АДЗ обумовлює необхідність поглибленого токсиколого-гігієнічного дослідження безпечності лікарського засобу з розробкою критеріїв для біологічного моніторингу людини для підвищення надійності захисту здоров'я працюючих.

Авторами проведено експериментальні дослідження на 100 статевозрілих щурах-самцях. Особливості токсикокінетики вивчені в умовах одноразового внутрішньошлункового та інтраназального введення водної емульсії субстанції АДЗ в дозах 100 мг/кг маси тіла та 6,7 мг/мл відповідно.

Підгостру дію вивчали в умовах внутрішньошлункового (30-разово в дозі 100 мг/кг маси тіла) та інтраназального (20-разово в дозах 6,7 та 1 мг/мл, що в перерахунку відповідає порогі гострої ( $Lim_{ac}$ ) та

хронічної ( $Lim_{ch}$ ) інгаляційної дії) введення субстанції АДЗ піддослідним тваринам. Контрольним тваринам внутрішньошлунково вводили водний розчин, інтраназально – стерильний фізіологічний розчин в кількості 0,3 мл/кг.

Для встановлення біомаркерів експозиції визначали концентрації АДЗ і його метаболітів (2-гідроксифенілсукцинамід (2-ГФСА) та  $\beta$ -фенілетилсукцинамід ( $\beta$ -ФЕСА)) в плазмі крові щурів за допомогою біоаналітичної методики з використанням високоефективної рідинної хроматографії, для встановлення біомаркерів ефекту досліджували стан процесів пероксидного окиснення ліпідів за вмістом дієнових кон'югатів (ДК), гідроперекисів ліпідів (ГПЛ) та активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС), антиоксидантного статусу за активністю глутатіонредуктази (ГР), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонтрансферази (ГТ), каталази та супероксиддисмутази (СОД), стану метаболізму оксиду азоту за рівнем  $NO_2^-/NO_3^-$  та активністю NO-синтази (c-NOS) в різних біосубстратах після 5, 15 і 30 днів при внутрішньошлунковому введенні, наприкінці експерименту при інтраназальній дії.

Статистична обробка проведена із застосуванням критерію Ст'юдента, вірогідними вважали дані при  $p \leq 0,05$  та методів математичного моделювання за допомогою пакета програмного забезпечення StatSoft 10.

При аналізі токсикокінетичних параметрів незалежно від шляхів введення АДЗ до організму щурів встановлено, що для сполуки характерно швидке надходження та доволі тривала циркуляція у системному кровотоку, найбільш виражена при інтраназальних інсталяціях, а також переважання процесів біотрансформації АДЗ над його екскрецією, на що вказує збільшення константи швидкості елімінації на тлі відносно низьких значень системного кліренсу та зміщення часу досягнення середніх максимальних концентрацій метаболітів в порівнянні з вихідною сполукою.

На підставі даних хроматографічного визначення рівнів АДЗ та його метаболітів в плазмі крові в умовах підгострого внутрішньошлункового та інтраназального введення отримано адекватні математичні моделі залежності із статистично значущими зв'язками між екзогенною дозою антидіабетичного засобу та концентраціями АДЗ/метаболітів у плазмі крові.

На підставі вищезначеного біомаркерами експозиції досліджуваної сполуки є рівні АДЗ і його метаболітів (2-ГФСА і  $\beta$ -ФЕСА) в плазмі крові за умов підгострого внутрішньошлункового та інтраназального впливу.

Обґрунтування біомаркерів ефекту здійснено із застосуванням методів математичного моделювання шляхом побудови логістичної регресійної моделі залежності ймовірності відхилень значень біохімічних показників піддослідної групи тварин в порівнянні з контролем від концентрації АДЗ/метаболітів у плазмі крові.

Біомаркерами ефекту досліджуваної сполуки є: зниження активності ГП, с-NOS гемолізату еритроцитів та рівнів  $\text{NO}_2^-$  плазми крові, підвищення рівня ГПЛ сироватки крові, які можна вважати лімітуючими критеріями підгострої дії антидіабетичного засобу.

На підставі обґрунтованих біомаркерів експозиції та ефекту встановлено величину БГДК антидіабетичного засобу на рівні 12 нг/мкл.

Для попередження можливого несприятливого впливу АДЗ на організм працюючих в умовах відповідного виробництва рекомендуємо строго дотримуватися ГДК<sub>р.з.</sub> (гранично допустимої концентрації в повітрі робочої зони) та величини рекомендованої біологічної гранично допустимої концентрації в плазмі крові (12 нг/мкл) з визначенням біомаркерів ефекту (рівня ГПЛ сироватки крові і  $\text{NO}_2^-$  плазми крові, активності с-NOS та ГП гемолізату еритроцитів), які не повинні виходити за межі фізіологічної норми для людини.

Інформаційний лист складено за матеріалами НДР «Визначення гепатопротекторних властивостей фармацевтичної композиції на основі катіазину - стимулятора сперматогенезу» (№ держреєстрації 0116U004393).

За додатковою інформацією слід звертатися до автора листа: Лалименко О.С., тел. 0661595653, кафедра гігієни та екології № 2, Харківський національний медичний університет, проспект Науки, 4, м. Харків, 61022.