

ASSESSMENT OF TOXICITY AND MECHANISM OF THE DRUG (CAMPHORIC ACID DERIVATIVE) EFFECT ON THE ORGANISM

Palagina I.A., Kudria M.Ya.

ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ ТА МЕХАНІЗМУ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ – ПОХІДНОГО КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ

В

ПАЛАГІНА І.А.,
КУДРЯ М.Я.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, Харків, Україна

елика кількість лікарських препаратів призначена для корекції різних функціонально-метаболических порушень в організмі людини. Проте в умовах виробництва лікарські засоби, їхні активні інгредієнти є потенційно небезпечними для здоров'я та можуть чинити несприятливий вплив на працівників у токсичних і навіть низьких концентраціях/дозах, потряпляючи до організму різними шляхами (переважно через дихальні шляхи) [1]. В Україні фармацевтичне виробництво продовжує динамічно розвиватися, але при цьому у цій

галузі промисловості відзначається тенденція до підвищення професійних захворювань, які посідають четверте місце у загальній структурі професійної захворюваності [2]. Останнє зумовлене складною соціально-економічною ситуацією у країні та погіршенням санітарно-епідемічного нагляду за умовами праці на виробництві. У світі, за останніми даними ВООЗ, реєструється понад 160,0 млн. нових випадків професійних захворювань щорічно [3].

Хіміко-фармацевтична галузь все ще залишається екологічно небезпечною у

ОЦІНКА ТОКСИЧНОСТІ ТА МЕХАНІЗМУ ДІЇ НА ОРГАНІЗМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ – ПОХІДНОГО КАМФОРНОЇ КИСЛОТИ

Палагіна І.А., Кудря М.Я.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України, Харків, Україна

Лікарські засоби, їхні активні інгредієнти в умовах виробництва та фармацевтичні відходи, потрапляючи в об'єкти довкілля, можуть бути небезпечними для здоров'я людини. Токсикологічна експертиза дозволяє прогнозувати ризик їхньої несприятливої дії на організм з визначенням пріоритетних критеріїв шкідливості.

Мета роботи: визначення можливих токсичних ефектів та механізму їх формування за різних умов експозиції оригінального антидіабетичного засобу на основі похідного камфорової кислоти – Діакамфу (ДКМФ).

Методи. Особливості впливу ДКМФ на організм вивчали в умовах гострого, підгострого та хронічного експериментів різними шляхами його введення тваринам за показниками, які характеризують стан організму загалом та окремих органів і систем, у тому числі прооксидантно-анти-

оксидантною та імунною систем. В окремих серіях експериментів досліджували його можливу алергізувальну та мутагенну дію.

Результати. Дослідження показали, що ДКМФ є практично нетоксичним за критерієм гострої токсичності, не кумулює, не має місцево-подразнювальної, мутагенної та алергізувальної дії, але здатний до шкірної резорбції. Несприятливий вплив ДКМФ на організм за умов перорального та інгаляційного надходження реалізується шляхом порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу і клітинних компонентів імунологічної резистентності. Визначено високу чутливість легенів до інгаляційного впливу ДКМФ, зважаючи на посилення вільнорадикального окиснення у тканині органу на тлі послаблення антиоксидантної системи та зниження функціонального резерву нейтрофілів, що виявляється у період післядії.

Висновки. З урахуванням механізму токсичної дії обґрунтовано гранично допустиму концентрацію ДКМФ у повітрі робочої зони на рівні 0,4 мг/м³, II клас небезпеки.

Ключові слова: антидіабетичний засіб – похідний камфорової кислоти; токсичність; механізм токсичної дії.

зв'язку з надходженням біологічно активних компонентів виробництва лікарських засобів у довкілля, що однак не має системного характеру та врегульовується законодавством [4, 5]. Присутність у навколишньому середовищі активних фармацевтичних субстанцій та їхніх метаболітів створює певну небезпеку для екосистем, враховуючи подібність механізмів їхньої дії у різних біологічних видів. Особливо небезпечним є неконтрольований контакт з фармацевтичними відходами, які містять речовини з цитотоксичною, антибактеріальною, гормонотропною, психотропною та наркотичною дією. Численні епідеміологічні дослідження свідчать про підвищення захворюваності від впливу несприятливих техногенних факторів довкілля, у тому числі хімічної природи [6]. Отже, з'ясування потенційної токсичності різноманітних лікарських засобів для організму людини під час їх виробництва, як і питання щодо небезпечності ліків та їхніх метаболітів для об'єктів довкілля нині є актуальним. У розвинених країнах ця проблема вирішується шляхом створення сучасних виробництв з дотриманням вимог належної виробничої практики (GMP), повною автоматизацією усіх виробничих операцій [7].

Відомо, що найбільш ефективним заходом зі створення безпечних умов праці та життєдіяльності є розробка, дотримання та моніторинг гігієнічних нормативів, а саме: граничної допустимої концентрації лікарських речовин та їхніх активних інгредієнтів у повітрі робочої зони (ГДК_{п.р.з.}) та навколишньому середовищі. За останні 5 років в Україні серед розроблених ГДК_{п.р.з.} для хімічних речовин близько 5% складають лікарські засоби [8].

Дієвим засобом зниження

професійної захворюваності хімічного генезу є технологічна модернізація виробництва, застосування засобів індивідуального захисту, впровадження систем індивідуального моніторингу за умовами праці та показниками здоров'я працівників, проведення періодичних медичних оглядів.

Високу небезпечність у процесі виробництва представляє контакт працівників з тими лікарськими засобами та продуктами їх синтезу, які здатні впливати на різні ланки ендокринної системи, яким властивий плейотропний біологічний/токсичний ефект навіть у малих дозах [9]. Токсикологічні дослідження небезпечних речовин дозволяють прогнозувати ризик їхньої несприятливої дії на організм з визначенням пріоритетних критеріїв шкідливості та розробити гігієнічні регламенти вмісту їх у виробничому та навколишньому середовищі.

Оригінальний антидіабетичний засіб Діакамф (ДКМФ) на основі похідного камфорої кислоти (\pm)-цис-3-(2'-бензимидазоліл)-1,2,2-триметилци-клопентанкарбонова кислота), який розроблений ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України» (ДУ ІПЕП) спільно з Національним фармацевтичним університетом, призначено для профілактики та лікування цукрового діабету II типу, метаболічного синдрому та їхніх ускладнень. Цей засіб має антигіперглікемічну, антиатерогенну, антиоксидантну, антигіпертензивну активність, здатний гальмувати деструкцію панкреатичних бета-клітин, сприяє збереженню їхньої залишкової кількості, пригнічує оксидативний стрес (ОС), глюконеогенез та початкові реакції неферментативного глікозилювання, попереджує розвиток інсулінової недостатності та судин-

них ускладнень під час зазначених захворювань [10]. Для попередження небезпечного контакту з цією біологічно активною речовиною в умовах виробництва та у разі її надходження у довкілля важливе значення має проведення токсикологічної експертизи з визначенням адекватних критеріїв ризику дії для обґрунтування відповідних гігієнічних регламентів.

Пошук інформативних ранніх маркерів шкідливого впливу ксенобіотиків на стан здоров'я працівників ґрунтується на дослідженні тих показників, що відображають функціонально-метаболічні та імунологічні зміни внаслідок порушення адаптаційних можливостей організму. Відомо, що одним з ключових механізмів несприятливої дії більшості ксенобіотиків на біологічні системи є активація процесів вільнорадикального окиснення (ВРО) та напруження в антиоксидантній системі (АОС) з подальшим розвитком оксидативного стресу (ОС), що ініціює різні патологічні процеси в організмі. Тому саме оцінку окисно-антиоксидантного гомеостазу застосовують як один з інформативних засобів прогнозування/моніторингу токсичного пошкодження клітин та тканин [11].

Зазначене вище обґрунтовує актуальність оцінки ризику токсичної дії на організм ДКМФ в умовах експерименту на тваринах.

Мета роботи – визначити можливі токсичні ефекти та механізм їх формування за

різних умов експозиції антидіабетичного засобу Діакамф – похідного камфорової кислоти в експерименті на тваринах.

Матеріали та методи дослідження. Експерименти виконано на білих безпородних щурах-самцях масою 180-220 г, білих мишах (16-22 г), кролях породи Шиншила масою 3 кг та мурчаках світлої масті (250-300 г) розведення віварію ДУ ІПЕП. Тварин утримували у стандартних умовах віварію, що відповідають нормам GLP. Можливі токсичні ефекти ДКМФ досліджували за різних умов експозиції: одноразове пероральне та внутрішньочеревне введення щурам та мишам для встановлення параметрів гострої токсичності (DL_{50}); 20-разові аплікації на шкіру щурам у дозі 20 мг/см² у вигляді 50% мазі на соняшниковій олії (4 год./день, 5 днів/тиждень); введення у кон'юнктивальний мішок ока кроля у кількості 50 мг; 15- і 30-разове пероральне введення щурам у дозі 100 мг/кг (1/100 DL_{50}) і 1000 мг/кг (1/10 DL_{50}); одноразовий інгаляційний вплив (протягом 4 год.) на щурів у концентраціях (169±24) мг/м³, (90±39) мг/м³, (67±26) мг/м³, (24±10) мг/м³; хронічний вплив на щурів (4 год./день, 5 днів/тиждень/3 місяці) у концентрації (3,50±0,08) мг/м³, близької до прогнозованого порогу хронічної дії (Lim_{ch}); одноразове внутрішньошкірне введення мурчакам у дозі 50 мкг і 200 мкг, на восьмий день 7-добові нашкірні аплікації 20% мазі речовини (вивчення можливої алергізувальної дії); одноразове пероральне введення щурам у дозі 5000 мг/кг для виявлення можливої мутагенної активності. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом. Контрольні та дослідні групи нараховували 7-10 особин. Маніпуляції з тваринами, їх

евтаназію здійснювали відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001).

У динаміці підгострого експерименту у разі перорального введення та нашкірних аплікацій після гострого та протягом хронічного інгаляційного впливу ДКМФ оцінювали загальний стан тварин за інтегральними показниками (маса тіла (м.т.), коефіцієнти маси (КМ) внутрішніх органів) і визначали показники, що характеризують функціональний стан окремих органів та систем організму. Досліджували морфологічний склад периферійної крові з вимірюванням вмісту загального, окисленого гемоглобіну (Hb, HbO₂) та метгемоглобіну. Стан системи гемокоагуляції характеризували час згортання крові (ЧЗК), протромбіновий індекс, час рекальцифікації та вміст фібриногену плазми крові. Оцінювали функціонально-метаболічний стан печінки за показниками білкового обміну (загальний білок, тимолова проба, білкові фракції), ліпідного обміну (загальні ліпіди, β -ліпопротеїди (β -ЛП), холестерол (ХС) та вуглеводного обміну (глікоген печінки, вимірювана на Eksan-g глюкоза крові), а також активністю аспарагінової (АсАТ) (КФ 2.6.1.1) та аланінової (АлАТ) (КФ 2.6.1.2) амінотрансфераз у сироватці крові. Про функціональний стан нирок судили за вмістом сечовини, креатиніну та хлоридів у сироватці крові та сечі.

Для досліджень застосовували набори реактивів «Філісіт-Діагностика» та «Спайн-Лаб» (Україна). Проводили функціональну діагностику серцево-судинної системи (ССС) методом електрокардіографії (ЕКГ) у другому стандартному відведенні від кінцівок. Для характеристики функціонального стану ЦНС досліджували орієнтовно-

дослідницьку та емоційну активність щурів методом «відкритого поля» та визначали електрофізіологічним методом сумаційно-пороговий показник (СПП).

Досліджували специфічні види можливої токсичної дії ДКМФ. Для виявлення алергізувальної дії ДКМФ за умов внутрішньошкірної та комбінованої сенсibilізації мурчаків застосовували тести *in vivo* – провокаційну крапельну та кон'юнктивальну проби [12], рівень гістаміну [13] і циркулювальних імунних комплексів [14] та тест *in vitro* – реакцію специфічного лізису лейкоцитів [12]. Для оцінки мутагенності ДКМФ проводили метафазний аналіз хромосомних аберацій у клітинах кісткового мозку щурів [12].

Для визначення можливого механізму дії лікарського засобу досліджували стан окисно-антиоксидантного гомеостазу за параметрами спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), Fe²⁺- та H₂O₂-індукованої (ІХЛ) у мікросомальній фракції печінки та за умов хронічної інгаляції – у гомогенаті легень, які реестрували на хемілюмінометрі АК-01 [15]; біохімічними показниками процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ): вмістом у тканині печінки, легень, сироватці крові/цільній крові дієнових кон'югатів (ДК) [16], активних сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою (ТБКАС) [16], основ Шиффа [17]; показниками активності окремих ланок антиоксидантної системи (АОС): рівнем у крові відновленого глутатіону [16], у тканині печінки та легень вмістом вітаміну Е [19], активності каталази (КФ 1.11.1.6) [20] та супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) [21]. Стан монооксигеназної системи (МОС) оцінювали за вмістом у мікросомальній фракції печінки цитохромів B₅ і P₄₅₀ [16], які вимірювали на спектрофотометрі Specord UV VIS.

ASSESSMENT OF TOXICITY AND MECHANISM OF THE DRUG (CAMPHORIC ACID DERIVATIVE) EFFECT ON THE ORGANISM
Palagina I.A., Kudria M.Ya.

State Institution «V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The drugs, their active ingredients under conditions of manufacture and pharmaceutical waste at the ingress in the environment can be hazardous to the human health. The toxicological examination enables to predict the risk of their adverse effects on the organism with a determination of the prior criteria of hazard.

Objectives: We defined the probable toxic effects and the mechanism of their formation under various conditions of the exposure of the original anti-diabetic drug based on a camphoric acid derivative (Diacamph – DCMPh) under various conditions of its exposure.

Methods: The peculiarities of DCMPh effect on the organism were studied in the acute, sub-acute, and chronic experiments under different conditions of the drug introduction to animals by the indicators characterizing a state of the organism in a whole and the separate organs and systems of the organism and individual organs and systems, including prooxidant-antioxidant and immune systems. Its possible allergenic and mutagenic effects were studied in a separate run of the experiments.

Results: Our studies showed that DCMPh is virtually non-toxic in terms of an acute toxicity, does not accumulate, has no local irritant, mutagenic and allergenic effects, but is capable of the skin resorption. Adverse effect of DCMPh on the organism under its oral and inhalation introduction are realized through the disturbance of the prooxidant-antioxidant balance and cellular components of the immunological resistance. We determined a high sensitivity of lungs to the inhalation impact of DCMPh, taking into account an increase of the free radical oxidation in the organ tissue on the background of the weakening of the antioxidant system and a decrease of the functional reserve of neutrophils manifested in the aftereffect period. The high sensitivity of the lungs to the inhalation effect of DCMPh was determined taking into account the increase in free radical oxidation in the organ tissue on the background of the weakening of the antioxidant system and the decrease in the functional reserve of neutrophils, which manifests itself during the aftereffect period.

Conclusions: Taking into account the mechanism of toxic action, the maximum permissible concentration of DCMPh in the air of the working area was substantiated at the level of 0.4 mg/m³, hazard class II.

Keywords: antidiabetic drug – camphoric acid derivative; toxicity; mechanism of toxic effect.

Мікросомальну фракцію печінки виділяли методом диференційного центрифугування у 0,25 М сахарозі з CaCl₂ у кінцевій концентрації 9 мМ [22]. У мікросомах печінки та гомогенаті легень визначали білок (М.М. Bredford, 1976).

Однією з важливих ланок гомеостазу є імунна система, яка дуже чутлива навіть до впливу ксенобіотиків малої інтенсивності та може відігравати значну роль у механізмах їхньої дії. Досліджували показники неспецифічної резистентності: фагоцитарний індекс (ФІ) та число (ФЧ) [23], метаболічну активність нейтрофілів у НСТ-тесті [24], титр гетерофільних аглютинінів [25], активність натуральних кілерних клітин (НКК) [26]. Для вивчення молекулярних механізмів регуляції імунної від-

повіді на вплив ДКМФ визначали вміст фактора некрозу пухлин та інтерлейкіна 4 (ІЛ-4) у сироватці крові імуноферментним методом аналізу за допомогою наборів ТОВ «Укроедсервіс» (Україна).

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики. Нормальність розподілу у рядах визначали за критерієм Шапіро-Уїлка (W). Для парного порівняння груп досліду та контролю застосовували t-критерій Ст'юдента, множинне порівняння виконували методом дисперсійного однофакторного аналізу з застосуванням критерію Т'юкі (Анова) для виявлення напряму та розміру впливу фактора. Результати представлено як середнє арифметичне та його статистична похибка ($\bar{X} \pm S\bar{x}$). Для парного

порівняння незалежних виборок за деякими показниками периферичної крові та поведінкової активності застосовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні з представленням даних у вигляді медіани (Me) та інтерквартильного інтервалу (25% і 75%). Відмінності вважали вірогідними за $P \leq 0,05$ та близькими до статистично значущих за $0,05 < P \leq 0,1$.

Результати та їх обговорення. За даними токсикометричних досліджень з визначення середньосмертельної дози (LD₅₀ за перорального введення щурам та мишам: >15000 мг/кг і 9700 мг/кг; внутрішньочеревному: 1410 мг/кг і 1120 мг/кг відповідно) ДКМФ є практично нетоксичним (за К.К. Сидоров, 1976). Сполука не має кумулятивних властивостей, не чинить місцево-подраз-

нювальної дії на шкіру щурів у разі повторних аплікацій та слизові оболонки очей кролів за одноразового внесення у кон'юнктивальний мішок. Ознаками шкірно-резорбтивної дії ДКМФ є зміни показників периферичної крові (після 10 аплікацій подовження ЧЗК, зниження числа моноцитів ($P \leq 0,05$), після 20 – зниження кількості сегментоядерних нейтрофілів ($0,05 \leq P \leq 0,1$) та порушення функціонального стану печінки (зменшення вмісту глікогену у печінці ($P \leq 0,05$), підвищення рівня ХС у сироватці крові ($0,05 < P \leq 0,1$) та КМ органу ($P \leq 0,05$)).

Встановлено, що ДКМФ (5000 мг/кг м.т. *per os* одноразово) не має мутагенної дії на клітини кісткового мозку щурів на стадії метафази, а також не викликає алергійні реакції негайного та сповільненого типів в умовах внутрішньошкірної сенсibilізації (50 мкг і 200 мкг/одноразово) та комбінованої з 7-разовими аплікаціями на шкіру мурчаків.

В умовах підгострого перорального введення ДКМФ у дозі 1000 мг/кг м.т. зареєстровано підвищення вмісту ХС у сироватці крові (до $(5,3 \pm 0,7)$ ммоль/л vs $(3,6 \pm 0,2)$ ммоль/л у контролі, $P \leq 0,05$) на тлі збільшення КМ печінки (до $(40,6 \pm 1,8)$ vs $(34,3 \pm 2,4)$ у контролі, $P \leq 0,05$),

що свідчить про несприятливий вплив на функціональний стан печінки. Серед ниркових проб зафіксовано зменшення концентрації креатиніну у сечі після 15 введень ДКМФ (до (1412 ± 222) мкмоль/л vs (2598 ± 453) мкмоль/л у контролі, $P \leq 0,05$), що визначає активність клубочкової фільтрації та вказує на деяке зниження ниркового резерву. ДКМФ у дозі 1000 мг/кг викликає прискорення вільнорадикальних процесів ПОЛ, про що свідчать зміни параметрів хемілюмінесценції (ХЛ) у мікосомальних мембранах клітин печінки щурів: збільшення інтенсивності СХЛ після 5 (до (24 ± 4) імп/с/мг білка vs (14 ± 1) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$) та 15 введень (до (27 ± 5) імп/с/мг білка vs (14 ± 1) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$) і світлосуми Fe^{2+} -ІХЛ на 15-й день експозиції (до (31 ± 4) імп/с/мг білка vs (19 ± 3) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$) за відсутності змін активності МОС. У щурів, які отримували ДКМФ 15-разово у дозі 100 мг/кг, зафіксовано зменшення вмісту ДК – первинних метаболітів ПОЛ у тканині печінки (до $(49,9 \pm 11,5)$ мкмоль/г vs $(77,6 \pm 5,9)$ мкмоль/г у контролі, $P \leq 0,05$) за відсутності змін вмісту цитохромів B_5 і P_{450} у мікосомальній фракції печінки.

За умов 30-разового перорального введення ДКМФ у дозі 100 мг/кг м.т. відзначено зміни низки показників неспецифічної резистентності: зниження майже вдвічі активності НКК (великі гранулярні лімфоцити), які мають природну цитотоксичну активність та здатні продукувати деякі цитокіни та хемокини. Ці зміни можуть свідчити про деяке гальмування адаптогенної реакції організму у кілерній ланці імунітету. Проте при цьому спостерігається збільшення кількості фагоцитуючих клітин (ФІ) та їхньої поглинальної здатності (ФЧ), тобто прояви посилення фагоцитарної активності нейтрофілів, а також підвищення у 4,8 рази показника НСТ-тесту, що свідчить про стимулювальний вплив ДКМФ на метаболічну активність нейтрофілів. Під час дослідження показників цитокінового статусу виявлено збільшення у сироватці крові вмісту протизапального ІЛ-4, який регулює специфічні імунні реакції та визначає тип імунітету (табл. 1). Підвищення показника свідчить про переваги гуморальної імунної відповіді серед реакцій адаптивного імунітету, що спрямовано на протидію виникнення та розвитку процесу запалення з пригніченням синтезу прозапальних цитокінів. Однак враховуючи ключову роль ІЛ-4 у механізмах регуляції імунітопатологічних станів, які пов'язані з проявами алергії, підвищення його рівня може вказувати на можливість посилення процесу сенсibilізації і, відповідно, ризику розвитку гострозапальних алергійних реакцій.

В умовах гострого інгалаційного впливу ДКМФ у досліджених концентраціях зареєстровано зміни деяких показників функцій ЦНС та печінки. Безпосередньо після інгалації у концентрації (169 ± 24) мг/м³ у щурів відзначаються реакції збудження у

Таблиця 1

Показники неспецифічної резистентності та рівень цитокінів у сироватці крові щурів у разі підгострого впливу Діакамфу, ($\bar{X} \pm S\bar{x}$), n=7

Показник	Контроль	Діакамф, 100 мг/кг м.т.
Індекс НКК, %	38,2 \pm 8,8	20,7 \pm 7,8**
Фагоцитарний індекс, %	47,7 \pm 4,4	66,5 \pm 3,9*
Фагоцитарне число, од.	1,3 \pm 0,1	1,6 \pm 0,09*
НСТ-тест, %	8,0 \pm 2,8	38,0 \pm 4,9*
Інтерлейкін 4, пг/мл	21,2 \pm 2,9	29,4 \pm 2,4*
Фактор некрозу пухлин α , пг/мл	19,2 \pm 2,2	17,3 \pm 2,1

Примітки: тут і у таблиці 2

* – $P \leq 0,05$; ** – $0,05 < P \leq 0,1$ порівняно з контролем.

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМА
ДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА,
ПОЛУЧЕННОГО НА ОСНОВЕ
КАМФОРНОЙ КИСЛОТЫ

Палагина И.А., Кудря М.Я.

ГУ «Институт проблем эндокринной
патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, Харьков, Украина

Лекарственные средства, их активные ингредиенты в условиях производства и фармацевтические отходы при попадании в объекты окружающей среды могут быть опасны для здоровья человека.

Токсикологическая экспертиза позволяет предсказать риск их неблагоприятного воздействия на организм с определением приоритетных критериев вредности.

Цель работы: определение возможных токсичных эффектов и механизма их формирования при различных условиях экспозиции оригинального антидиабетического средства, полученного на основе камфорной кислоты – Диакамфа (ДКМФ).

Методы. Особенности воздействия ДКМФ на организм изучали в условиях острого, подострого и хронического экспериментов при различных путях его введения животным по показателям, характеризующим состояние организма в целом и отдельных органов и систем, в том числе проокси-

дантно-антиоксидантной и иммунной систем. В отдельных сериях экспериментов исследовали его возможное аллергизирующее и мутагенное действие.

Результаты. Исследования показали, что ДКМФ является практически нетоксичным по критерию острой токсичности, не кумулирует, не оказывает местно-раздражающего, мутагенного и аллергизирующего действия, но способен к кожной резорбции. Неблагоприятное влияние ДКМФ на организм при пероральном и ингаляционном поступлении реализуется путем нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса и клеточных компонентов иммунологической резистентности. Определена высокая чувствительность легких к ингаляционному воздействию ДКМФ, учитывая усиление свободнорадикального окисления в ткани органа на фоне ослабления антиоксидантной системы и снижение функционального резерва нейтрофилов, проявляющееся в период последействия.

Выводы. С учетом механизма токсического действия обоснована предельно допустимая концентрация ДКМФ в воздухе рабочей зоны на уровне 0,4 мг/м³, II класс опасности.

Ключевые слова: антидиабетическое средство – производное камфорной кислоты; токсичность; механизм токсического действия.

ЦНС, що відображалось підвищенням порогу збудливості за СПП ($P \leq 0,05$) з тенденцією до зменшення показника «норковий рефлекс», через добу – поріг збудливості, навпаки, знижується (підвищення СПП, $P \leq 0,05$), що характерне для процесів пригнічення у ЦНС. У концентрації (90 ± 39) мг/м³ ДКМФ стимулює ЦНС, на що вказує вірогідне збільшення вертикальної рухової та дослідницької активності, а також підвищення порогу збудливості, враховуючи зниження СПП. За цих рівнів інгаляції підвищується активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові ($P \leq 0,05$). У концентрації (67 ± 26) мг/м³ ДКМФ викликає вірогідне зниження суми усіх поведінкових реакцій зі зменшенням втричі показника «норковий рефлекс». При цьому зафіксовано вплив сполуки на стан процесів ПОЛ у вигляді зни-

ження вмісту ДК у тканині печінки (до $(23,6 \pm 2,5)$ мкмоль/г vs $(39,2 \pm 5,9)$ мкмоль/г у контролі, $P \leq 0,05$). За дії ДКМФ у концентрації (24 ± 10) мг/м³ будь-яких змін досліджених показників не було виявлено.

У динаміці хронічного (3 місяці) впливу ДКМФ у концентрації $(3,50 \pm 0,08)$ мг/м³, яка майже співпадає з розрахунковою величиною $Lim_{ch} = 3,3$ мг/м³, виявлено зміни у протеїнограмах: активація синтезу альбумінів після двох тижнів інгаляції ($0,05 < P \leq 0,1$) та зниження їхнього рівня після 1 і 3 місяців ($P \leq 0,05$); зменшення вмісту у сироватці крові α_2 -глобулінів протягом місяця ($0,05 < P \leq 0,1$) та збільшення вмісту β - ($0,05 < P \leq 0,1$) і γ -глобулінів ($P \leq 0,05$) зі зниженням коефіцієнта А/Г ($0,05 < P \leq 0,1$) після 3-х місяців. У період післядії зберігаються підвищений

рівень γ -глобулінів ($P \leq 0,05$) та тенденція до зниження коефіцієнта А/Г.

Вміст загального білка, який зменшується після трьох місяців інгаляції (до $(62,3 \pm 2,3)$ г/л vs $(69,2 \pm 1,1)$ г/л у контролі, $P \leq 0,05$), залишається у межах фізіологічної норми для щурів. Враховуючи, що увесь альбумін та до 85% α -глобулінів синтезуються у печінці, зменшення їхніх фракцій у сироватці крові після одного трьох місяців інгаляції свідчить про зниження інтенсивності білоксинтетичних процесів, яка відновлюється після припинення впливу ДКМФ. Ймовірно, збільшення рівня β -глобулінів пов'язане зі змінами ліпідного обміну у вигляді зниження у межах норми рівня ХС (до $(2,7 \pm 0,1)$ ммоль/л vs $(3,2 \pm 0,2)$ ммоль/л у контролі, 3 місяці, $P \leq 0,05$), яке у період післядії $(2,81 \pm 0,06)$ ммоль/л

vs ($3,7 \pm 0,3$) ммоль/л у контролі, $P \leq 0,05$) супроводжується збільшенням вмісту β -ЛП у сироватці крові (до ($1,7 \pm 0,1$) г/л vs ($1,0 \pm 0,1$) г/л у контролі, $P \leq 0,05$). Підвищення фракції γ -глобулінів відображає реакцію гуморального імунного захисту в умовах інгаляції ДКМФ. На окремих термінах дослідження зареєстровано підвищення у межах фізіологічної норми рівня глюкози крові (2 тижні, $0,05 < P \leq 0,1$), активності АсАТ (1 місяць, $P \leq 0,05$), АлАТ ($P > 0,05$) у сироватці крові та рівня глікогену у печінці (період післядії, $0,05 < P \leq 0,1$).

Отже, особливістю хронічного інгаляційного впливу ДКМФ є зміни співвідношення білкових фракцій, які після двох тижнів та у період післядії мають адаптивний характер, відображаючи посилення захисних механізмів, після 1 і 3 місяців є ознаками несприятливої дії сполуки на функціональний стан печінки та організму загалом.

Дослідженнями хемілюмінесцентних параметрів прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за умов двотижневої інгаляції ДКМФ у концентрації ($3,50 \pm 0,08$) мг/м³ виявлено зростання

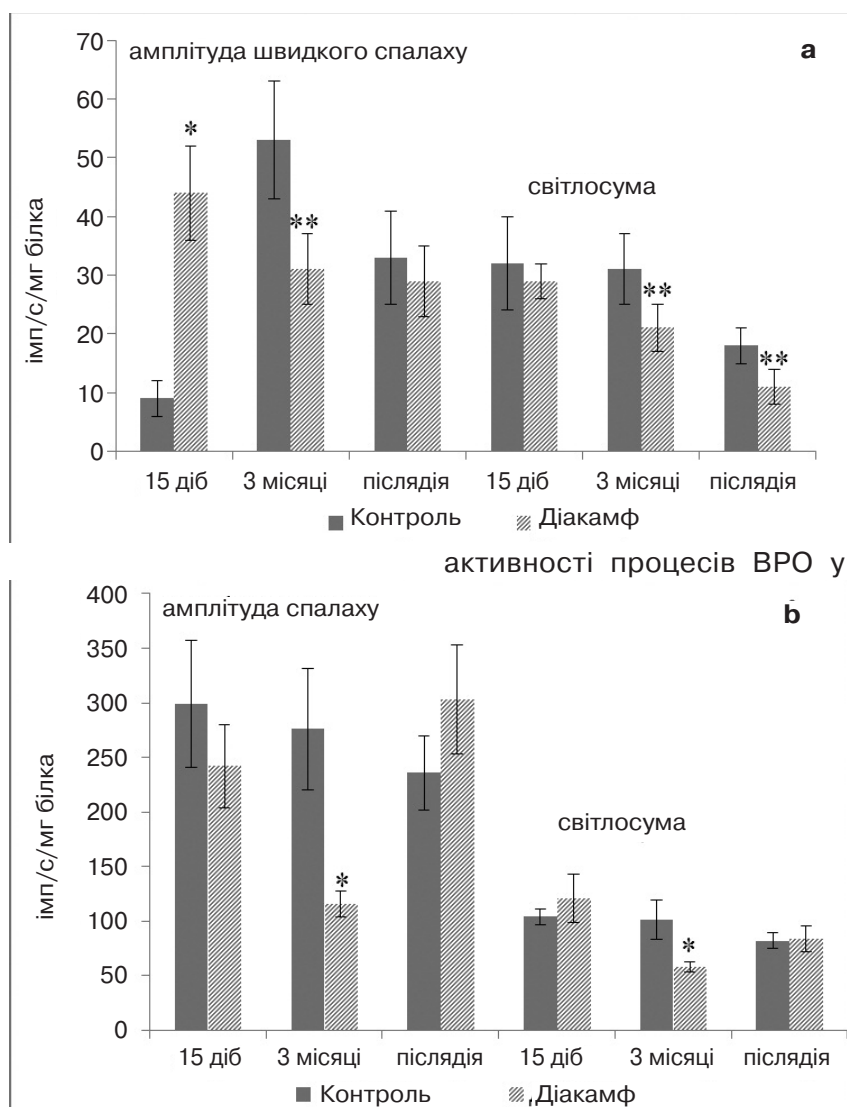
мікросомальній фракції печінки (підвищення інтенсивності СХЛ до (10 ± 2) імп/с/мг білка vs (5 ± 2) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$) з утворенням надлишка гідропероксидів ліпідів, виходячи з підвищення амплітуди швидкого спалаху Fe^{2+} -ІХЛ (рис. 1).

Після трьох місяців інгаляції ДКМФ відзначається підвищення активності систем антиоксидантного та антирадикального захисту (АОЗ, АРЗ), судячи зі зниження параметрів H_2O_2 -ІХЛ: амплітуди спалаху та світлосуми у мікросомальній фракції печінки. Ці зміни вказують на активацію механізмів детоксикації у печінці, що супроводжується гальмуванням процесів ВРО загалом, зокрема реакцій ПОЛ з прискоренням окиснення їхніх метаболітів (зниження інтенсивності СХЛ до (7 ± 1) імп/с/мг білка vs (12 ± 3) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$; зменшення амплітуди швидкого спалаху та світлосуми Fe^{2+} -ІХЛ). У період післядії у мікросомах печінки також прискорюється окиснення продуктів ПОЛ, про що свідчить зниження світлосуми Fe^{2+} -ІХЛ, при цьому баланс прооксидантно-антиоксидантної системи не порушується (рис. 1).

У тканині легенів протягом трьох місяців інгаляції ДКМФ відзначаються ознаки уповільнення процесів ВРО зі зменшенням рівня метаболітів ПОЛ: зниження інтенсивності СХЛ (до (4 ± 1) імп/с/мг білка vs (6 ± 1) імп/с/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$), амплітуди швидкого спалаху Fe^{2+} -ІХЛ на тлі зменшення вмісту вітаміну Е ($P \leq 0,05$) після 15 днів; зниження вмісту ТБКАС (до ($55,0 \pm 3,5$) мкмоль/г тканини vs ($72,0 \pm 6,1$) мкмоль/г тканини у контролі, $P \leq 0,05$) після місяця; гальмування швидкості утворення гідропероксидів ліпідів, судячи зі зниження амплітуди швидкого спалаху Fe^{2+} -ІХЛ, $P \leq 0,05$ (рис. 2).

Рисунок 1

Параметри хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} (а) та H_2O_2 (б), у мікросомальній фракції печінки щурів в умовах хронічного інгаляційного впливу Діакамфу



Примітки до рисунків 1 і 2: * – $P \leq 0,05$; ** – $0,05 < P \leq 0,1$; $n=8$.

Отже, у динаміці інгаляції ДКМФ відбувається зниження активності процесів ВРО у тканині легенів. У нормі перекиси ліпідів підтримуються на фізіологічному рівні та є активними інтермедіаторами клітинного метаболізму, тому у разі зменшення їхньої кількості порушуються функціональна та метаболічна активність клітин, що віддзеркалюється на складі ліпідів легенів та характері метаболізму, пов'язаному з утворенням сурфактанта – основного елемента аерогематичного захисного бар'єру організму. Про високу чутливість тканини легенів до дії ДКМФ навіть після припинення інгаляції свідчить підвищення інтенсивності СХЛ (до (2 ± 1) імп/с/мг білка vs (1 ± 0) імп/с/мг білка у контролі, $0,05 < P \leq 0,1$) у сполученні з послабленням неферментативної ланки АОС у вигляді зниження рівня вітаміну Е (до $(0,4 \pm 0,1)$ нмоль/мг білка vs $(0,8 \pm 0,1)$ нмоль/мг білка у контролі, $P \leq 0,05$). У період післядії ДКМФ також відзначається компенсаторне прискорення реакцій окиснення метаболітів ПОЛ (зменшення світлосуми Fe^{2+} -ІХЛ, $0,05 < P \leq 0,1$), що перешкоджає утворенню їхньої надлишкової кількості, при цьому вміст у тканині легенів основ Шифа – кінцевих продуктів ліпопероксидації – знижується (до $(12,8 \pm 1,2)$ ум. од./мг білка vs $(15,7 \pm 1,9)$ ум. од./мг білка у контролі, $P \leq 0,05$).

Протягом інгаляційного впливу ДКМФ не виявлено ознак порушення функціонального стану ЦНС, нирок та стану периферичної крові. У період післядії зафіксовано скорочення ЧЗК, зниження рівня Нb та НbO₂ ($P \leq 0,05$), але усі ці зміни не виходили за межі коливань фізіологічної норми відповідних показників для безпородних щурів.

Серед показників імунного статусу протягом усієї хронічної інгаляції ДКМФ заре-

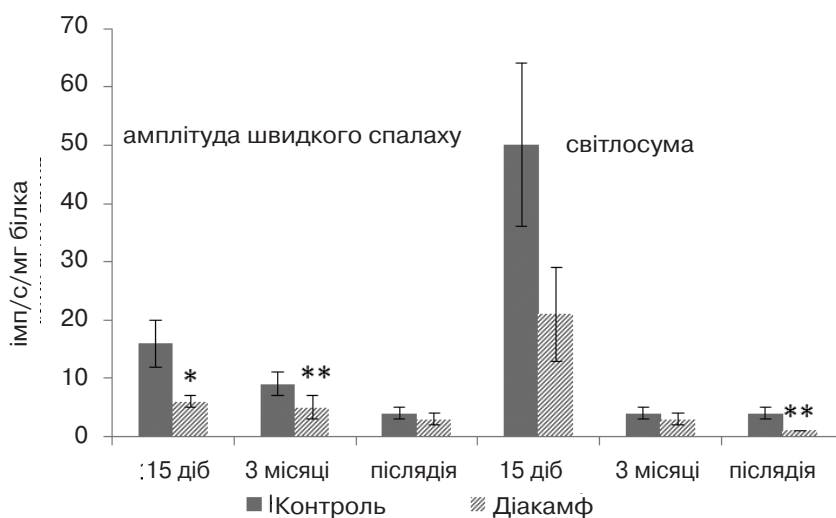
єстроване зниження ФІ, тобто зменшується кількість фагоцитуючих нейтрофілів. Після 15 днів, 3-х місяців інгаляції та у період післядії знижується показник НСТ-тесту, що характеризує зменшення метаболічного потенціалу та функціонального резерву нейтрофілів (табл. 2). Отже, за даних умов експозиції спостерігаються зміни з боку системи фагоцитів, які свідчать про чутливість клітинної ланки неспецифічної імунної відповіді до дії ДКМФ. Реакцію з боку гуморальної ланки неспецифічної резистентності зафіксовано одноразово після нетривалої інгаляції у вигляді зменшення титру гетерофільних аглютининів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що токсична дія ДКМФ в умовах підгострого перорального введення у дозі 1000 мг/кг м.т. реалізується за рахунок підвищення активності вільнорадикальних процесів ліпопероксидації та накопичення гідропероксидів ліпідів у мікросомальній фракції печінки щурів.

Застосування ДКМФ у дозі 100 мг/кг м.т., навпаки, характеризується гальмуванням реакцій утворення пер-

винних метаболітів ПОЛ, підвищенням фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів, але при цьому знижується активність НКК та збільшується рівень ІЛ-4, що вказує на послаблення адаптогенної відповіді у кілерній ланці імунітету та можливість посилення сенсibilізації. Особливістю хронічного інгаляційного впливу ДКМФ у концентрації $(3,50 \pm 0,08)$ мг/м³ є динамічні перебудови окисно-антиоксидантних процесів у печінці та легенях щурів, характер яких залежить від терміну експозиції. Наприкінці тримісячної інгаляції інтенсивність процесів ВРО і у печінці, і у легенях знижується завдяки стимуляції систем антирадикального та антиоксидантного захисту. Проте ознаки несприятливого впливу ДКМФ на функціональний стан легенів проявляються у період післядії у вигляді підвищення інтенсивності процесів ВРО та зниження активності неферментативної ланки АОС, але при цьому відзначається компенсаторне прискорення реакцій окиснення метаболітів ПОЛ, що сприяє зниженню їхньої концентрації. ДКМФ в умовах інгаляційного надход-

Рисунок 2
Параметри хемілюмінесценції, індукованої Fe^{2+} , у тканині легенів щурів в умовах хронічного інгаляційного впливу Діакамфу



ження до організму здатний порушувати клітинні компоненти неспецифічної резистентності, викликаючи пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів та зниження їхньої метаболічної активності. Отже, одним з основних механізмів токсичної дії ДКМФ є порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу печінки та легенів, а також клітинних елементів неспецифічної імунологічної резистентності. З урахуванням токсичних ефектів та механізмів дії обґрунтовано ГДК для ДКМФ у повітрі робочої зони, яка становить 0,4 мг/м³, II клас небезпеки.

Висновки

1. Новий антидіабетичний засіб Діакамф є практично нетоксичним за критерієм гострої токсичності – LD₅₀, не проявляє здатності до кумуляції у тесті субхронічної токсичності за схемою Lim, не має місцево-подразнювальної дії на шкіру та слизову оболонку ока, але йому властива шкірно-резорбтивна дія зі змінами у периферич-

ній крові та стані метаболічних функцій печінки.

2. Діакамф не проявляє мутагенної дії на клітини кісткового мозку щурів у дослідженні хромосомних аберацій на стадії метафази, алергізуючої дії за умов внутрішньошкірної та комбінованої сенсibiliзації з нашкірними аплікаціями морських свинок.

3. Підгострий пероральний вплив Діакамфу у дозі 1000 мг/кг м.т. характеризується підвищенням інтенсивності реакцій ліпопероксидації у мікросомальній фракції печінки; у дозі 100 мг/кг м.т. – змінами протилежного напрямку разом зі стимуляцією активності клітин системи фагоцитів, але при цьому відзначаються імунодефіцитний стан природно-кілерної ланки та ознаки можливого посилення сенсibiliзації у вигляді підвищення рівня інтерлейкіну 4.

4. Критеріями для встановлення порогу гострої інгаляційної дії (Lim_{ac}) Діакамфу є зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу та

гальмування функцій ЦНС, з урахуванням яких концентрацію 67 мг/м³ оцінено як близьку до Lim_{ac}, а концентрацію 24 мг/м³ – як недіючу.

5. Інгаляційний вплив Діакамфу протягом трьох місяців у концентрації 3,5 мг/м³, яка є близькою до Lim_{ch}, призводить до уповільнення процесів вільнорадикального окиснення, включаючи реакції ліпопероксидації, за умов стимуляції систем антирадикального та антиоксидантного захисту у мікросомальній фракції печінки та тканині легенів, диспропортеїнемії внаслідок порушення білоксинтетичної функції печінки, а також зниження інтенсивності неспецифічних імунних реакцій за рахунок пригнічення фагоцитарної та метаболічної активності нейтрофілів.

6. Про високу чутливість легенів до впливу Діакамфу у разі безпосереднього контакту в умовах інгаляції свідчать зміни стану окисно-антиоксидантного гомеостазу, які виявляються і у період післядії у вигляді посилення процесів вільнорадикального окиснення та зниження активності неферментативної компоненти антиоксидантної системи на тлі зниження функціонального резерву нейтрофілів, але з одночасним прискоренням реакцій окиснення метаболітів ліпопероксидації.

7. Одним з основних механізмів несприятливої дії Діакамфу за умов перорального та інгаляційного шляхів надходження є порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу та клітинних компонентів імунологічної резистентності, з урахуванням яких обґрунтовано ГДК на рівні 0,4 мг/м³ у повітрі робочої зони, II клас небезпеки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bhusnure O.G., Dongare R.B., Cholve S.B., Giram P.S. Chemical hazards

Показники неспецифічної резистентності у сироватці крові щурів за умов хронічного інгаляційного впливу Діакамфу, (), n=8

Показник	Термін дії	Контроль	Діакамф
Фагоцитарний індекс, %	15 діб	48,6±0,8	43,9±1,2*
Фагоцитарне число, од.		1,5±0,2	1,5±0,2
НСТ-тест, %		11,5±0,7	6,6±0,7*
Титр гетерофільних аглютининів		2,5±0,3	1,6±0,3*
Фагоцитарний індекс, %	1 місяць	54,1±0,8	44,3±0,7*
Фагоцитарне число, од.		1,4±0,1	1,6±0,1
НСТ-тест, %		10,0±0,6	10,1±0,5
Титр гетерофільних аглютининів		2,1±0,3	1,5±0,3
Фагоцитарний індекс, %	3 місяці	52,6±0,7	42,3±0,7*
Фагоцитарне число, од.		1,4±0,1	1,2±0,1
НСТ-тест, %		11,1±0,7	9,3±0,6**
Титр гетерофільних аглютининів		3,6±0,5	3,3±0,5
Фагоцитарний індекс, %	період післядії	52,3±0,9	53,0±1,0
Фагоцитарне число, од.		1,4±0,2	1,2±0,1
НСТ-тест, %		13,6±0,7	9,6±0,8*
Титр гетерофільних аглютининів		2,5±0,3	2,1±0,4

and safety management in pharmaceutical industry. *J. Pharmacy Res.* 2018. Vol. 12 (03). P. 357-369.

2. Нагорна А.М., Соколова М.П., Вітте П.М. та ін. Стан професійної захворюваності у період законодавчих змін в Україні. *Укр. журн. з пробл. медицини праці.* 2016. № 1 (46). С. 3-17.

3. Нагорна А.М., Кононова І.Г. Професійні захворювання : стан, проблеми виявлення, реєстрації та обліку у сучасних умовах. *Охорона праці.* 2018. № 5. С. 48-51.

4. Gould J., Callis C.M., Dolan D.G. et al. Special endpoint and product specific considerations in pharmaceutical acceptable daily exposure derivation (review). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 79, Supl. 1. P. 79-93.

5. Asfaw S., Enquselassie F., Tefera Y. et al. Determinants of chronic respiratory symptoms among pharmaceutical factory workers. *J. Trop. Med.* 2018. Vol. 3. P. 1-10.

6. Нагорна А.М., Соколова М.П., Кононова І.Г. Епідеміологічні дослідження професійного здоров'я в Україні. *Укр. журн. з пробл. медицини праці.* 2018. № 4 (57). С. 3-20.

7. Sussman R.G., Schatz A.R., Kimmel T.A. et al. Identifying and assessing highly hazardous drugs within quality risk management programs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 79, Supl. 1. P. 11-18.

8. Зазуляк Т.С. Впровадження сучасних вимог до методик кількісного контролю шкідливих хімічних чинників у повітрі робочої зони фармацевтичних підприємств. *Укр. журн. з пробл. медицини праці.* 2020. Т. 16, № 1. С. 33-43.

9. Beek T., Weber F.-A., Bergmann A. et al. Pharmaceuticals in the environment – global occurrences

and perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 2016. Vol. 35 (4). P. 823-835.

10. Калапко О.М., Штриголь С.Ю., Мерзлін С.І. Порівняльне дослідження N, N'-(етан-1,2-диїл)біс(хінолін-2-карбоксаміду), діакамфу гідрохлориду та метформіну на моделі інсулінорезистентності. *Фармакол. та лікарська токсикол.* 2017. № 3. С. 56-63.

11. Guengerich F.P. Mechanisms of drug toxicity and relevance to pharmaceutical development. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011. Vol. 26 (1). P. 3-14.

12. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / За ред. О.В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2002. 528 с.

13. Климкина Н.В., Плитман С.И. Колориметрический метод определения гистамина в крови и органах лабораторных животных. *Биохимические методы исследования в гигиене.* М. : Медицина, 1973. 87 с.

14. Фролов В.М., Ричнев В.Е., Бала М.А. Исследование циркулирующих иммунных комплексов при роже: диагностическое и прогностическое значение. *Лаб. дело.* 1986. № 3. С. 159-161.

15. Владимиров В.А., Суслова Т.Б. Реакции цепного окисления липидов в мембранных структурах клетки. *Сверхслабое свечение в биологии: труды МОИП.* М. : Наука, 1974. С. 38-51.

16. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М. : Медицина, 1977. 392 с.

17. Moshynska O.V., Tretiak N.N., Anoshina M.Y., Yagovdick M.V. Hemoglobin-induced lipid peroxidation in anemia. *Лікарська справа.* 2001. № 4. С. 39-43.

18. Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухоле-

вых тканях человека и животных. *Вопросы онкологии.* 1968. Т. 14 (10). С. 46-49.

19. Hansen L.G., Warwick W.J. A fluorometric micromethod for fat toco-pherol. *Clin. Biochem.* 1970. Vol. 30. P. 225-229.

20. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы. *Лаб. дело.* 1988. № 1. С. 16-19.

21. Костюк В.А., Потопович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии.* 1990. Т. 36, № 2. С. 88-91.

22. Лемешко В.В. Система микросомального окисления при развитии и старении организма. *Биохимия.* 1980. Т. 45, Вып. 11. С. 1964-1969.

23. Иммунологические методы : пер. с нем. / под ред. Г. Фримеля. М. : Медицина, 1987. С. 382-385.

24. Меньшиков В.В., Делекторская Л.И., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник. М. : Медицина, 1987. 386 с.

25. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. К. : Здоров'я, 1978. С. 20-21.

26. Кузовкова Н.А. Оценка активности естественных киллеров колориметрическим методом. *Иммунол.* 1991. № 4. С. 59-61.

REFERENCES

1. Bhusnure O.G., Dongare R.B., Cholve S.B. and Giram P.S. Chemical Hazards and Safety Management in Pharmaceutical Industry. *J. Pharmacy Res.* 2018 ; 12 (03) : 357-369.

2. Nahorna A.M., Sokolova M.P., Vitte P.M., Kononova I.H. and Piatnytsia-Horpynchenko N.K.

Stan profesiinoyi zakhvoriuvanosti v period zakonodavchyykh zmin v Ukraini [A State of Occupational Diseases During the Legislative Changes in Ukraine]. *Ukr. zhurn. z probl. medytsyny pratsi*. 2016 ; 1 (46) : 3-17 (in Ukrainian).

3. Nahorna A.M. and Kononova I.H. Profesiini zakhvoriuvannia : stan, problemy vyivlennia, reiestratsii ta obliku v suchasnykh umovakh [Occupational Diseases: State, Problems of Detection, Registration and Accounting Under Modern Conditions]. *Okhrona pratsi*. 2018 ; 5 : 48-51 (in Ukrainian).

4. Gould J., Callis C.M., Dolan D.G., Stanard B. and Weideman P.A. Special Endpoint and Product Specific Considerations in Pharmaceutical Acceptable Daily Exposure Derivation (Review). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016 ; 79 (1) : 79-93.

5. Asfaw S., Enquselassie F., Tefera Y., Gizaw G., Wakuma S. and Woldemariam M. Determinants of Chronic Respiratory Symptoms Among Pharmaceutical Factory Workers. *J. Trop. Med.* 2018 ; 3 : 1-10.

6. Nahorna A.M., Sokolova M.P. and Kononova I.H. Epidemiologichni doslidzhennia profesiinoho zdorovia v Ukraini [Epidemiological Studies of the Occupational Health in Ukraine]. *Ukr. zhurn. z probl. medytsyny pratsi*. 2018 ; 4 (57) : 3-20 (in Ukrainian).

7. Sussman R.G., Schatz A.R., Kimmel T.A., Ader A., Naumann B.D., and Weideman P.A. Identifying and Assessing Highly Hazardous Drugs Within Quality Risk Management Programs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2016 ; 79 (Supl. 1.) : 11-18.

8. Zazuliak T.S. Vprovadzhennia suchasnykh vymoh do metodyk kilkisnogo kontroliu shkidlyvykh khimichnykh chynnykiv u povitri robochoi zony farmatsevtichnykh

pidpriemstv [Implementation of Modern Requirements for Methods of Quantitative Control of Harmful Chemical Factors in the Air of the Working Area of Pharmaceutical Enterprises]. *Ukr. zhurn. z probl. medytsyny pratsi*. 2020 ; 16 (1) : 33-43 (in Ukrainian).

9. Beek T., Weber F.-A., Bergmann A., Hickmann S., Ebert I., Hein A. and Küster A. Pharmaceuticals in the Environment – Global Occurrences and Perspectives. *Environ. Toxicol. Chem.* 2016 ; 35 (4) : 823-835.

10. Kalapko O.M., Shtryhol S.Yu. and Merzlikin S.I. Porivnialne doslidzhennia N, N'-(etan-1,2-dyl)bis(khinolin-2-karboksamidu), diacamp hydrokhloridu ta metforminu na modeli insulinorezystentnosti [Comparative Study of N, N'-(Ethane-1,2-Diyl)bis (Quinoline-2-Carboxamide), Diacamp Hydrochloride and Metformin in a Model of Insulin Resistance]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2017 ; 3 : 56-63 (in Ukrainian).

11. Guengerich F.P. Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2011 ; 26 (1) : 3-14.

12. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metodychni rekomendatsii [Preclinical Studies of Medicines: Guidelines]. Stefanova O.V. (Ed.). Kyiv : Avitsenna ; 2002 : 528 p. (in Ukrainian).

13. Klimkina N.V. and Plitman S.Y. Kolorimetrycheskiy metod opredeleniya gistamina v krovi i organakh laboratornykh zhivotnykh [Colorimetric Method for the Determination of Histamine in the Blood and Organs of Laboratory Animals]. In : *Biokhimicheskiye metody issledovaniya v gigiyene [Biochemical Research Methods in Hygiene]*. Moscow : Meditsina ; 1973 : 87 p. (in Russian).

14. Frolov V.M., Richnev V.E.

and Bala M.A. Issledovaniye tsirkuliruyushchikh immunnykh kompleksov pri rozhe: diagnosticheskoye i prognosticheskoye znachenie [Study of Circulating Immune Complexes in Erysipelas: Diagnostic and Prognostic Significance]. *Laboratornoye delo*. 1986 ; 3 : 159-161 (in Russian).

15. Vladimirov V.A. and Suslova T.B. Reaktsii tsepno-go okisleniya lipidov v membrannykh strukturakh kletki [Lipid Chain Oxidation Reactions in Cell Membrane Structures]. In : *Sverkhslaboye svecheniye v biologii: trudy MOIP [Ultra-Weak Glow in Biology: Works of MOIP]*. Moscow : Nauka ; 1974 : 38-51 (in Russian).

16. Sovremennyye metody v biokhimii [Modern Methods in Biochemistry]. V.N. Orekhovich (Ed.). Moscow : Meditsina ; 1977 : 392 p. (in Russian).

17. Moshynska O.V., Tretiak N.N., Anoshina M.Y. and Yagovdick M.V. Hemoglobin-Induced Lipid Peroxidation in Anemia. *Likarska sprava*. 2001 ; 4 : 39-43.

18. Misheneva V.S. and Goryukhina T.A. Nalichie glutationa v normalnikh i opukholevykh tkanyakh cheloveka i zhivotnykh [The Presence of Glutathione in Normal and Tumor Tissues of Humans and Animals]. *Voprosy onkologii*. 1968 ; 14 (10) : 46-49 (in Russian).

19. Hansen L.G. and Warwick W.J. A Fluorometric Micromethod for Fat Tocopherol. *Clin. Biochem.* 1970 ; 30 : 225-229.

20. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G. and Tokarev V.E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for the Determination of Catalase Activity]. *Laboratornoye delo*. 1988 ; 1 : 16-19 (in Russian).

21. Kostyuk V.A., Potopovich A.I. and Kovaleva Zh.V. Prostoy i chuvstvitelnyy metodopredeleniya superoksidismutazy. osnovanny na reaktsii okisleniya kvartsiti-

na [A Simple and Sensitive Method for the Determination of Superoxide Dismutase Based on the Oxidation Reaction of Quercetin]. *Voprosy meditsinskoy khimii*. 1990 ; 36 (2) : 88-91 (in Russian).

22. Lemeshko V.V. Sistema mikrosomalnogo okisleniya pri razvitii i starenii organizma [Microsomal Oxidation System During Development and Aging of the Organism]. *Biokhimiya*. 1980 ; 45 (11) : 1964-1969 (in Russian).

23. Frimmel G. Immunologicheskie metody [Immunological Methods]. Moscow : Meditsina ; 1987 : 382-385 (in Russian).

24. Menshikov V.V., Delektorskaya L.I. and Zolotnitskaya R.P. Laboratornyye metody issledovaniya v klinike : spravochnik [Laboratory Research Methods in a Clinic: Handbook]. Moscow : Meditsina ; 1987 : 386 p. (in Russian).

25. Chernushenko E.F. and Kogosova L.S. Immunologicheskiye issledovaniya v klinike [Immunological Tests in a Clinic]. Kiev : Zdorovia ; 1978 : 20-21 (in Russian).

26. Kuzovkova N.A. Otsenka aktivnosti estestvennykh killerov kolorimetricheskim metodom [Estimation of Activity of Natural Killers by Colorimetric Method]. *Immunologiya*. 1991 ; 4 : 59-61 (in Russian).

Надійшло до редакції 27. 11.2021

Автори статті висловлюють подяку співробітникам ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» Мельниківській Н.В., Устенко Н.В. та співробітнику Національного фармацевтичного університету Козар В.В. за допомогу в отриманні первинних даних та їх статистичній обробці.

УДК 613.5:613.165

<https://doi.org/10.32402/dovkil2022.01.031>

INSOLATION OF THE PREMISE AS A FACTOR OF VITAMIN D-PRODUCING RADIATION IN BEDRIDDEN PATIENT

Akimenko V.Ya., Serheichuk O.V., Voznesenskyi S.O., Steblii N.M.

ІНСОЛЯЦІЯ ПРИМІЩЕННЯ ЯК ФАКТОР D-ВІТАМІНОУТВОРЮВАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ЛЕЖАЧОГО ХВОРОГО



¹АКІМЕНКО В.Я.,
²СЕРГЕЙЧУК О.В.,
¹ВОЗНЕСЕНСЬКИЙ С.О.,
¹СТЕБЛІЙ Н.М.

¹ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
²Київський національний університет будівництва і архітектури, Київ, Україна

ирокмасштабні дослідження показують, що незважаючи на простоту і доступність природного способу синтезу вітаміну D у шкірі людини під дією сонячного випромінювання досить поширеним є стан його дефіциту серед популяцій країн Європи та Близького Сходу [1], Африки [2], у США [3] та в Індії [4].

Цей стан дефіциту вітаміну D небезпечний не лише негативним впливом на процеси остеосинтезу, засвоєння солей Ca у кишківнику, але може позначатися на виникненні та перебігу низки тяжких небезпечних хвороб (різних типів раку, серцево-судинної патології, хвороби Альцгеймера, розсіяного склерозу,

ІНСОЛЯЦІЯ ПРИМІЩЕННЯ ЯК ФАКТОР D-ВІТАМІНОУТВОРЮВАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ЛЕЖАЧОГО ХВОРОГО

¹Акіменко В.Я., ²Сергейчук О.В., ¹Вознесенський С.О.,
¹Стеблій Н.М.

¹ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва Національної академії медичних наук України», Київ, Україна
²Київський національний університет будівництва і архітектури, Київ, Україна

Мета роботи – обґрунтування умов використання інсоляції приміщень для організації профілактичного опромінення шкіри людини з метою синтезу необхідних доз вітаміну D.

Матеріали та методи. Використовуючи геометричні методи побудови тіньової маски світлопрорізу (вікна) згідно з ДСТУ-Н Б В.2.2-27: 2010, ми розрахували на різних висотах стояння сонця у теплі місяці року (травень-вересень) над горизонтом тривалість інсоляції у 63 точках в умовному модельному приміщенні з відчиненою половиною вікна на горизонтальній поверхні на висоті 0,50 м над підлогою. Розміри умовного ліжка: ширина – 0,84 м, довжина – 1,94 м. Необхідний час експозиції лежачої людини у сонячній плямі для отримання профілактичної дози вітаміну D в організмі (1000 IU) розраховували за моделлю Webb A.R. & Engelsen O. (2020).

© Акіменко В.Я., Сергейчук О.В.,
Вознесенський С.О., Стеблій Н.М.

СТАТТЯ, 2022.