

Статья поступила в редакцию 2.06.2019 г.

Горохова Л.Г.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет»,
г. Новокузнецк, Россия

ТОКСИКО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОЕДИНЕНИЙ БЕНЗОФУРАНОВОГО РЯДА С ОЦЕНКОЙ РИСКА ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОТАЮЩИХ

Производство лекарственных средств невозможно без обоснования гигиенических нормативов, обеспечивающих безопасность труда работающих в условиях производства потенциально опасных химических соединений.

Предмет исследования. Процесс получения антиаритмического средства – амиодарона – включает в себя синтез производных бензофурана: 2-бутирилбензофуран (ББФ), 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофуран (БОБ), 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксибензоил)бензофуран (ИББФ).

Цель исследования – токсико-гигиеническая характеристика воздействия амиодарона и полупродуктов синтеза на организм с обоснованием гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

Материалы и методы. Выполнен комплекс токсико-гигиенических исследований. В опытах моделировали различные режимы (однократный, повторный, хронический) и способы воздействия (внутрижелудочный, ингаляционный, эпикутанный). Эксперименты проводили с использованием беспородных мышей, мышей линии СВА и С57В1, крыс, морских свинок, собак и кроликов.

Основные результаты. По величинам средних смертельных доз (LD_{50}) все соединения относятся к умеренно-опасным веществам (III класс опасности) без существенных различий в видовой и половой чувствительности. Амиодарон не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, но обладает умеренным кожно-резорбтивным эффектом. Остальные соединения оказывали слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз, кожно-резорбтивным действием не обладали.

Биохимический анализ сыворотки крови выявил нарушения портального кровообращения с присоединением к поражению печени функциональной почечной недостаточности, при этом наиболее выраженное органотоксическое действие проявляется у йодсодержащих производных бензофурана.

БОБ и ИББФ обладают средней, а ББФ и амиодарон – выраженной способностью к кумуляции.

Пороги острого ингаляционного действия (Lim_{ac}), установлены на следующих уровнях: > 180 мг/м³ для ББФ; 274,8 мг/м³ для БОБ и 67,8 мг/м³ для ИББФ. Lim_{ac} амиодарона определен расчетным методом на уровне 19,8 мг/м³. Прогнозируемая величина порога хронического ингаляционного действия амиодарона приблизительно равна 2,4 мг/м³.

Обоснованы ориентировочные безопасные уровни воздействия на уровне 1 мг/м³ для 2-бутирилбензофурана и 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофурана; на уровне 0,3 мг/м³ для 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксибензоил)бензофурана. Результаты исследования легли в основу обоснования ПДК амиодарона в воздухе рабочей зоны, которая была утверждена на уровне 0,2 мг/м³.

Выводы. Обоснованные гигиенические нормативы содержания производных бензофурана в воздухе рабочей зоны составляют основу для разработки мероприятий текущего и предупредительного санитарно-эпидемиологического надзора, направленных на снижение риска развития производственно обусловленных и профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: амиодарон; производные бензофурана; токсическое действие; гигиеническое нормирование; оценка риска.

Gorokhova L.G.

Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the «Kemerovo State University», Novokuznetsk, Russia

TOXIC AND HYGIENIC CHARACTERISTICS OF THE COMPOUNDS OF THE BENZOFURAN SERIES WITH THE RISK ASSESSMENT FOR WORKERS' HEALTH

Production of medicines is impossible without substantiation of hygienic standards that ensure the labour safety of workers when producing potentially dangerous chemical compounds.

Subject of the study. The process of obtaining an antiarrhythmic drug (amiodarone) includes the synthesis of benzofuran derivatives: 2-butyrylbenzofuran (BBF), 2-butyl-3-(4-oxybenzoyl)benzofuran (BOB), 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-oxybenzoyl)benzofuran (IBBF).

The objective of the study is the toxic and hygienic characteristics of the effects of amiodarone and intermediates for synthesis on the body with the substantiation of hygienic standards in the air of the working area.

Materials and methods. A complex of toxic and hygienic studies was carried out. In the experiments, various modes (single, repeated, chronic) and methods of exposure (intra-gastric, inhalation, epicutaneous) were modeled. The experiments were conducted using outbred mice, CBA and C57Bl mice, rats, guinea pigs, dogs and rabbits.

Main results. In terms of the average lethal doses (LD_{50}), all compounds belong to moderately hazardous substances (hazard class III) without significant differences in species and sexual sensitivity. Amiodarone does not irritate the skin and mucous membranes of the eyes, but has a moderate skin resorptive effect. The remaining compounds had a mild irritant effect on the skin and mucous membranes of the eyes, did not have a skin-resorptive effect.

Biochemical analysis of blood serum revealed violations of the portal blood circulation with the addition of functional renal failure to the liver lesion, with the most marked organotoxic effect in iodine-containing benzofuran derivatives. BOB and IBBF have an average ability to cumulate, and BBF and amiodarone have a marked ability to cumulate.

The thresholds for acute inhalation action (Lim_{ac}) are set at the following levels: $> 180 \text{ mg/m}^3$ is for BBF; 274.8 mg/m^3 is for BOB and 67.8 mg/m^3 for IBBF. Amiodarone Lim_{ac} is determined by the calculation method at the level of 19.8 mg/m^3 . The predicted value of the threshold for chronic inhalation action of amiodarone is approximately 2.4 mg/m^3 .

Tentative safe levels of the exposure at 1 mg/m^3 for 2-butylbenzofuran and 2-butyl-3-(4-oxybenzoyl)benzofuran and at the level of 0.3 mg/m^3 for 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-oxybenzoyl)benzofuran were substantiated. The results of the study formed the basis for the substantiation of the maximum permissible concentration of amiodarone in the air of the working area, which was approved at the level of 0.2 mg/m^3 .

Conclusions. Reasonable hygienic standards for the content of benzofuran derivatives in the air of the working area form the basis for the elaboration of current and preventive sanitary and epidemiological surveillance measures aimed at reducing the risk of occupationally caused and occupational diseases.

Key words: amiodarone; benzofuran derivatives; toxic effect; hygienic rating; risk assessment.

Охрана здоровья трудящихся — одна из наиболее важных государственных задач, решение которой во многом зависит от возможности правильно определить уровень загрязнения производственной среды вредными веществами, а также установить характер и степень его влияния на здоровье человека [1].

В производстве лекарственных средств первостепенное значение имеют показатели, характеризующие состояние производственной среды на химико-фармацевтических предприятиях, гигиенические нормативы, обеспечивающие безопасность труда работающих в условиях производства потенциально опасных химических веществ и соединений.

Амиодарон (кордарон) — один из наиболее эффективных имеющихся антиаритмических препаратов, несмотря на наличие серьезных побочных эффектов [2]. Широкому использованию способствовали уникальные свойства амиодарона, выделяющие его среди других антиаритмических средств, что нашло свое отражение в частоте применения препарата. В России амиодарон рекомендован ФК МЗ РФ (Протокол № 4 от 19.05.1990) и входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (Приложение к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. № 2323-р).

Согласно регламенту, амиодарон получается по оригинальной схеме, состоящей из 13 технологических стадий. Процесс получения субстанции амиодарона включает в себя синтез различных производных бензофурана, таких как: 2-бутирилбензофуран, 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофуран, 2-бутил-3-(3,5-диод-4-оксибензоил)бензофуран. Производство амиодарона характеризуется сложностью синтеза и наличием ручных операций на стадиях загрузки, промывки, перекристаллизации фильтрации, сушки. Получение и использование соединений бензофурана предопределяет возможность поступления их в производственную среду и воздействия на организм работающих [3]. Ознакомление с технологическим процессом производства показывает возможность загрязнения воздушной среды аэрозолями бензофурановых соединений на всех этапах производства. Причина-

ми загрязнения могут стать нарушения герметичности аппаратуры, технологические отборы проб и т.д. Наиболее неблагоприятные условия труда при этом будут наблюдаться у производственно-профессиональной группы аппаратчиков на стадиях фильтрации и сушки полупродуктов и самого амиодарона. Производство лекарственных химических веществ может быть начато лишь после токсиколого-гигиенической оценки и обоснования гигиенических регламентов [4].

Возможное присутствие в воздухе рабочей зоны амиодарона и его полупродуктов обуславливает необходимость мероприятий по обеспечению контроля за производственной средой. Диагностика профессиональных интоксикаций и заболеваний у лиц, работающих в производстве лекарственных соединений, меры предупреждения вредного воздействия на человека производственных факторов, в соответствии с принципами, принятыми в гигиене и медицине труда, могут быть обоснованы только после проведения гигиенических исследований.

Цель работы — комплексная токсико-гигиеническая характеристика воздействия амиодарона и полупродуктов его синтеза на организм с обоснованием гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны и оценкой риска для здоровья работающих.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целью работы был выполнен комплекс токсико-гигиенических, физиологических, биохимических и морфологических исследований. В качестве объектов исследования был взят ряд производных бензофурана, образующихся при синтезе амиодарона, к которым относятся: 2-бутирилбензофуран (ББФ); 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофуран (БОБ); 2-бутил-3-(3,5-диод-4-оксибензоил)бензофуран (ИББФ) и собственно амиодарон ((2-бутил-3-бензофуранил)[4-[2-(диэтиламино)-этокси]-3,5-диод-фенил]метанола гидрохлорид).

В опытах моделировали различные режимы (однократный, повторный, хронический) и способы воздействия (внутрижелудочный, ингаляционный, эпикутанный). Всего в работе использованы 140 беспородных мышей, 160 мышей линии СВА, 60 мышей линии С57В1, 1035 крыс, 140 морских свинок, 15 собак и 9 кроликов. Эксперименты выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР

Корреспонденцию адресовать:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна,
654041, г. Новокузнецк, ул. Кутузова, д. 23,
ФГБНУ НИИ КПГПЗ.
Тел.: 8 (3843) 71-63-75.
E-mail: ponomarikova@mail.ru

от 12.08.1977 № 755) и согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003). Изучение токсичности, опасности и характера биологического действия проводили в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (1980) и МУ ГН I.I.726-98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов».

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 10.0». Для сравнения несвязанных групп при нормальном распределении признаков применяли t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых выборок при ненормальном распределении использовали непараметрический Mann-Whitney U Test.

Величины ориентировочных безопасных уровней воздействия (ОБУВ) рассчитывали по уравнениям, рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000-85). Величина ориентировочного безопасного уровня воздействия амиодарона вычислялась по уравнениям, рекомендованным МУ ГН I.I.726-98. Риск развития неблагоприятных эффектов воздействия амиодарона на работающих рассчитывался согласно «Руководству по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р.2.1.10.1920-04).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенными экспериментальными исследованиями установлены основные параметры токсикометрии амиодарона и полупродуктов его синтеза, изученные в диапазоне доз от 300 до 7000 мг/кг и представленные в таблице 1. Из таблицы 1 видно, что по величинам средних смертельных доз (ЛД₅₀) соединения относятся к умеренно-опасным веществам (III класс опасности) без существенных различий в видовой и половой чувствительности.

Изучение местного раздражающего действия показало, что амиодарон не оказывает раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки глаз, но обладает умеренным кожно-резорбтивным эффектом. Препарат вызывал снижение суммационно-порогового показателя (СПП) в 1,2 раза и двигательной активности животных в лабиринте в 2-6 раз в динамике

заатравки. ББФ, БОБ, ИББФ оказывали слабое раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз, кожно-резорбтивным действием не обладали.

Изучение алергизирующих свойств веществ показало, что все изученные соединения не вызвали формирования повышенной чувствительности организма как немедленного, так и замедленного типа.

При оценке физиологического состояния крыс при введении основных полупродуктов синтеза амиодарона установлено снижение прироста массы тела опытных животных по сравнению с контролем. При атравке производными бензофурана, содержащими йод, отмечено достоверное снижение температуры тела. Кроме того, введение амиодарона вызвало усиление процессов торможения в ЦНС, и, как следствие, негативно влияло на поведенческие реакции: отмечено повышение суммационно-порогового показателя, снижение всех компонентов двигательной активности (табл. 2, рис. 1).

Несмотря на отсутствие специфичности выявленных нарушений, сочетание симптомов являлось характерным для воздействия производных бензофурана на организм [5] и свидетельствовало о первых признаках развития патологического процесса.

Нарушения, выявленные при ЭКГ-исследовании животных, получавших БОБ и ИББФ, свидетельствовали об увеличении электрической активности, в то время как у крыс, переживших отравление амиодароном, отмечалось замедление прохождения воз-

Таблица 1
Основные показатели токсикометрии амиодарона и полупродуктов его синтеза
Table 1
Main indices of toxicometry of amiodarone and intermediates for its synthesis

Показатель токсикометрии	Амиодарон	ББФ	БОБ	ИББФ
ЛД ₅₀ , мг/кг: крысы-самцы крысы-самки мыши-самцы мыши-самки	3689	4900	5625	1000
	3800	500	4747	4200
	-	760	3676	-
	4100	465	-	4500
Коэффициент видовых различий (КВР)	1,08	1,07	1,5	1,3
Коэффициент половой чувствительности (КПЧ)	1,03	1,17	1,18	2
Коэффициент кумуляции	1,2	2,8	4,4	4,3
Limac, мг/м ³	19,8	>180	274,8	67,8
Раздражающее действие на кожу	нет	слабое	слабое	слабое
Раздражающее действие на глаз	нет	слабое	слабое	слабое
Сенсibilизирующее действие	нет	нет	нет	нет

Примечание: ББФ - 2-бутирилбензофуран; БОБ - 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофуран; ИББФ - 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксибензоил)бензофуран.

Note: BBF - 2-butrylbenzofuran; BOB - 2-butyl-3-(4-oxybenzoyl)benzofuran; IBBF - 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-oxybenzoyl)benzofuran.

Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, введущ. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ; доцент, кафедра естественнонаучных дисциплин, НФИ КемГУ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

буждения по желудочкам. Данные показатели сопоставимы с изменениями двигательной активности и СПП, которые также отражали снижение общей возбудимости организма опытных животных в ответ на введение амиодарона.

При исследовании периферической крови у животных, затравленных производными бензофурана, наблюдалось уменьшение числа эритроцитов и содержания гемоглобина крови. Достоверной была лейкопения за счет снижения процента эозинофилов. В периферической крови крыс, получавших амиодарон, отмечен нейтрофильный лейкоцитоз за счет увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов и относительная лимфопения.

Воздействие бензофуранов на организм привело и к определенным биохимическим сдвигам. При подостром введении белым крысам было выявлено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови: на 30 % при введении амиодарона, 40 % – ИББФ и 50 % – ББФ, что свидетельствует о холестатическом действии веществ и отражает степень поражения органа (табл. 3). Наблюдалась тенденция к снижению активности холинэстеразы при введении ББФ. При введении всех изучаемых веществ отмечалось стойкое достоверное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛАТ) в сыворотке крови: на 40 % (ББФ); 30 % (ИББФ) и 70 % (амиодарон), что свидетельствует о нарушении проницаемости мембран гепатоцитов разной степени выраженности.

Активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ) была повышена на 50 % лишь при затравке амиодароном, что в совокупности с повышением активности АЛАТ является признаком более выраженного токсического действия данного вещества на гепатоциты.

Снижение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 30 % при затравке ИББФ является симптомом поражения паренхимы печени. При затравке животных ББФ и амиодароном выявлено повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 30-50 %, что наряду с повышением активности щелочной фосфатазы может являться маркером развивающегося холестаза в связи с некробиотическими изменениями гепатоцитов [6].

При воздействии йодсодержащих производных бензофурана на организм крыс наблюдалась тенденция к увеличению концентрации альбумина в сыворотке крови на 10-15 %, что свидетельствует о возросшей потребности организма в сорбирующих транспортных белках.

При введении 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофурана не наблюдалось достоверных изменений в биохимических показателях сыворотки крови, кроме повышения концентрации мочевины на 30 %. Очевидно, что из всех исследуемых веществ, данное яв-

Таблица 2

Показатели физиологического состояния крыс при подостром отравлении производными бензофурана (Ме и интерквартильный интервал)

Table 2
Indices of the physiological state of rats in subacute poisoning with benzofuran derivatives (Me and interquartile interval)

Вещество	Срок затравки	Масса тела, г	СПП, в	Температура тела, °С
ББФ	2 недели	198 (186-200)*	5 (4-5)	38,4 (38,3-38,5)
		222 (200-262)	5 (4,5-6)	38,6 (38,4-38,9)
ББФ	4 недели	208 (194-219)	4,5 (4-5)	39 (38,6-39)
		246 (202-282)	4 (4-5)	38,4 (38,2-38,7)
БОБ	2 недели	195 (190-210)	6 (6-7)	38,2 (38-38,2)
		200 (190-218)	7 (6-7)	38,2 (38,2-8,4)
БОБ	4 недели	197 (180-210)*	5,5 (4-6)	38,1 (37,8-38,4)
		217 (205-225)	5 (5-6)	38 (38-38,2)
ИББФ	2 недели	208,5 (193-211)	5 (4-5)	38 (37,6-38,2)**
		208,5 (202-220)	5 (5-5)	38,4 (38,2-38,6)
ИББФ	4 недели	188 (182-204)**	5 (4-5)	37,8 (37,5-38)***
		214 (201-225)	5 (4-5)	38,4 (38,4-38,4)
Амиодарон	2 недели	164 (136-165)***	7 (6-7)**	36,1 (36-36,4)***
		219 (192-230)	5 (4-6)	38,6 (38-38,6)

Примечание: 1) * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных. В числителе - опыт, в знаменателе - контроль.

2) ББФ - 2-бутирилбензофуран; БОБ - 2-бутил-3-(4-оксибензоил) бензофуран; ИББФ - 2-бутил-3-(3,5-дифтор-4-оксибензоил) бензофуран; СПП - суммационно-пороговый показатель.

Note: 1) * at $p < 0,05$, ** at $p < 0,01$, *** at $p < 0,001$. The asterisks denote a reliable difference compared with the control group of animals.

In the numerator is the experience, in the denominator is the control.

2) BBF - 2-butylbenzofuran; BOB - 2-butyl-3-(4-oxylbenzoyl) benzofuran; IBBF - 2-butyl-3-(3,5-difluoro-4-oxylbenzoyl) benzofuran; STI - summation-threshold index.

ляется наименее токсичным. При отравлении организма ББФ и ИББФ наблюдалось снижение концентрации мочевины в сыворотке крови на 30 %, а при затравке амиодароном выявлено увеличение концентрации мочевины в сыворотке на 40 %.

При введении полупродуктов синтеза отмечено увеличение спонтанного диуреза, концентрации и общего содержания белка в моче при снижении концентрации ионов хлора. У животных, получавших амиодарон, через 2 недели опыта диурез достоверно снижался (табл. 3).

Степень кумулятивного действия химических веществ определяет потенциальную опасность ксенобитотиков. Развитию кумуляции способствует снижение детоксицирующей функции печени и выделительной способности почек. Установлено, что БОБ, ИББФ обладают средней, а амиодарон и ББФ – выраженной способностью к кумуляции (табл. 1, рис. 2).

Данные морфологического исследования полностью подтверждают выводы, сделанные в результате

Information about authors:

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, leading researcher, laboratory of molecular-genetic and experimental researches, Research Institute of Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; docent, chair of natural sciences, Novokuznetsk Institute (Branch Campus) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Рисунок 1

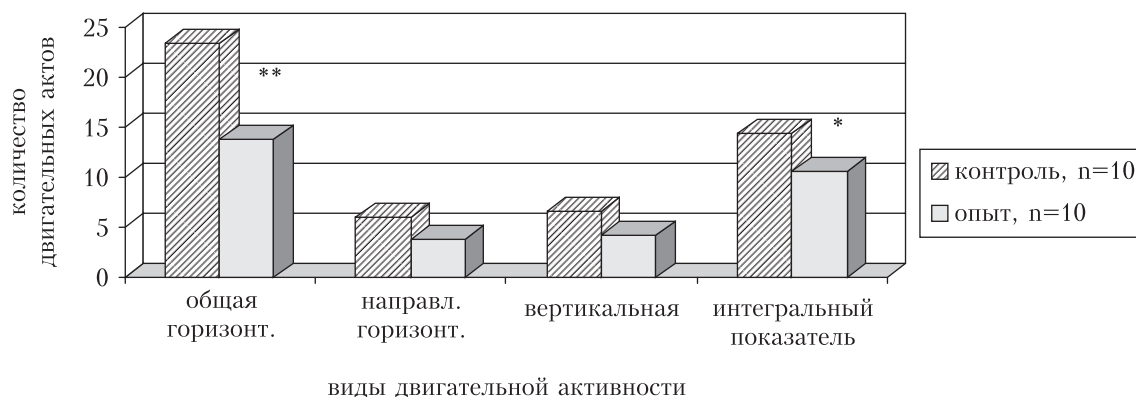
Влияние 2-недельной затравки амиодароном на двигательную активность белых крыс

Примечание: * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.

Figure 1

Effect of 2-week amiodarone priming on the motor activity of white rats

Note: * at $p < 0.05$, ** at $p < 0.01$ - the asterisks denote a reliable difference compared with the control group of animals.



биохимического обследования опытных животных. При микроскопическом исследовании срезов ткани печени крыс всех 4 опытных групп наблюдались резко выраженные дистрофические изменения различной степени: зернистые и баллонные, с оптически пустой расширенной цитоплазмой и пикноморфными ядрами. В почках отмечены диффузные, местами дистрофические изменения нефроэпителия, наиболее выраженные при затравке ИББФ и амиодароном. Изменения в миокарде прослеживались на препаратах органов крыс, переживших отравление амиодароном (межмышечный отек, фрагментация отдельных кардиомиоцитов, полнокровие сосудов МЦР, стаз и сладж).

Исследование хронической токсичности амиодарона показало отсутствие физиологических и биохимических изменений в организме, за исключени-

ем времени свёртывания крови, которое у опытных животных сокращалось. Результаты морфологического исследования свидетельствовали об умеренной гепатотоксичности (мелкоочаговая слабо выраженная жировая инфильтрация гепатоцитов).

При ингаляционном воздействии в опытах на крысах для всех соединений устанавливали порог острого однократного действия (Lim_{ac}). Определение Lim_{ac} ББФ показало, что испытанная концентрация в воздухе затравочной камеры $550 \pm 50,1$ мг/м³ вызывала достоверные изменения: снижение на $0,9^{\circ}C$ температуры тела; увеличение вертикальной двигательной активности в 1,7 раза, активности щелочной фосфатазы в 1,4 раза, содержания мочевины в 1,3 раза. Выявленные изменения позволяют расценивать данную концентрацию как действующую. Порог однократного острого действия находится в пределах между 180

Рисунок 2

Количество погибших крыс (в %) при определении кумулятивных свойств производных бензофурана

Примечание: ББФ - 2-бутирилбензофуран; БОБ - 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофуран; ИББФ - 2-бутил-3-(3,5-диод-4-оксибензоил)бензофуран.

Figure 2

Number of dead rats (in %) when determining the cumulative properties of benzofuran derivatives

Note: BBF - 2-butylbenzofuran; BOB - 2-butyl-3-(4-oxybenzoyl)benzofuran; IBBF - 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-oxybenzoyl)benzofuran.

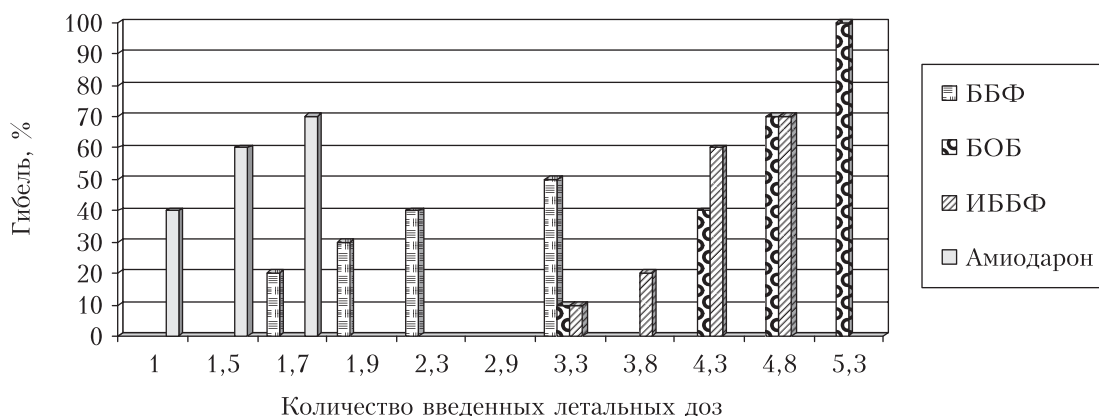


Таблица 3
Биохимические показатели сыворотки крови и мочи крыс при подостром отравлении производными бензофурана (Me и интерквартильный интервал)
Table 3
Biochemical parameters of blood serum and urine of rats in subacute poisoning with benzofuran derivatives (Me and interquartile interval)

Показатель	ББФ	БОБ	ИББФ	Амиодарон
Исследование сыворотки крови				
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	1,28 (1,13-1,34) 1,11 (1,06-1,2)	1,07 (0,98-1,16) 1,01 (0,86-1,14)	0,98 (0,80-1,06) 0,94 (0,81-0,98)	1,09 (1,0-1,48)** 0,77 (0,68-0,91)
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	1,02 (0,74-1,08)** 0,68 (0,66-0,74)	0,39 (0,34-0,52) 0,38 (0,35-0,47)	0,39 (0,35-0,53)* 0,30 (0,25-0,39)	0,68 (0,51-1,13)* 0,51 (0,41-0,55)
Активность щелочной фосфатазы, Е/л	397 (355,3-443,5)** 250 (210,1-282,7)	- -	497 (450,8-502,0)*** 314 (269,3-339,3)	395 (375,1-413,9)** 292 (256,4-316,4)
Активность холинэстеразы, ммоль/(ч·л)	46,4 (32,5-69,9)* 95,3 (66,5-157,8)	70,4 (45,6-101,3) 65,0 (54,1-69,6)	- -	- -
Мочевина, ммоль/л	3,8 (3,4-4,8) 4,6 (4,1-5,6)	8,6 (7,7-9,3)** 6,1 (5,2-7,3)	4,6 (4,3-4,8) 4,0 (3,8-4,3)	5,6 (5,1-6,4)** 4,6 (3,3-4,7)
Холестерин, ммоль/л	1,8 (1,61-2,3)* 1,4 (1,19-1,67)	1,41 (1,12-1,64) 1,55 (1,22-1,64)	1,4 (1,2-1,5)** 1,9 (1,8-2,1)	1,8 (1,5-2,1)* 1,4 (1,2-1,5)
Альбумин, г/л	- -	- -	41,3 (35,1-45,7) 37,1 (35,1-39,7)	41,5 (38,2-44,8) 36,0 (34,3-39,0)
Исследование мочи				
Спонтанный диурез за 18 ч, мл	6,4 (5,3-7,5)** 4 (2,6-4,8)	4,7 (2,8-6,5) 3,1 (2,1-4,4)	5 (4,7-6,5) 4,8 (4-5,4)	2,6 (1,6-3,7)* 4 (3,6-5,3)
Концентрация белка в моче, г/л	0,16 (0,126-0,194)** 0,09 (0,080-0,109)	0,32 (0,218-0,461)* 0,21 (0,144-0,270)	0,13 (0,102-0,143) 0,09 (0,067-0,126)	0,47 (0,165-1,081)* 0,14 (0,081-0,206)
Общее содержание белка в моче, мг	0,96 (0,759-1,259)*** 0,36 (0,265-0,438)	1,39 (0,753-2,17)** 0,64 (0,428-0,770)	0,62 (0,592-0,744) 0,41 (0,386-0,679)	0,79 (0,657-2,060) 0,61 (0,370-0,784)
Концентрация Cl в моче, ммоль/л	28,2 (25,3-43,6)** 72,5 (42,9-119,3)	87,0 (61-101,7) 89,1 (81,3-128)	28,9 (15,3-34,1) 24,4 (20,4-30,6)	- -

Примечание: 1) * при $p < 0,05$, ** при $p < 0,01$, *** при $p < 0,001$ - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных. В числителе - опыт, в знаменателе - контроль. 2) ББФ - 2-бутирилбензофуран; БОБ - 2-бутил-3-(4-оксibenzoил)бензофуран; ИББФ - 2-бутил-3-(3,5-дидиод-4-оксibenzoил)бензофуран.
 Note: 1) * at $p < 0,05$, ** at $p < 0,01$, *** at $p < 0,001$. The asterisks denote a reliable difference compared with the control group of animals. In the numerator is the experience; in the denominator is the control. 2) BBF - 2-butrylbenzofuran; BOB - 2-butyl-3-(4-oxybenzoyl)benzofuran; IBBF - 2-butyl-3-(3,5-diiodo-4-oxybenzoyl)benzofuran.

и 550 мг/м^3 , так как концентрация $180 \pm 29,0 \text{ мг/м}^3$ не вызывала изменений ни по одному из избранных показателей.

Концентрация БОБ в воздухе затравочной камеры $103,2 \pm 24,6 \text{ мг/м}^3$ является недействующей, так как не вызывала изменения ни одного из избранных показателей. При воздействии БОБ в концентрации $274,8 \pm 70,2 \text{ мг/м}^3$ (максимально достижимой) отмечено снижение температуры тела на $0,4^\circ\text{C}$ и достоверное увеличение активности АсАТ в сыворотке крови, что свидетельствует о близости данной концентрации к пороговой.

ИББФ в концентрации $102,6 \text{ мг/м}^3$ вызывал достоверные изменения большинства физиологических, биохимических и гематологических показателей, поэтому данная концентрация может считаться действующей. Концентрацию вещества $67,8 \text{ мг/м}^3$ мы рассцениваем как пороговую, так как отмечены следующие достоверные изменения состояния животных: снижение температуры тела на $0,7^\circ\text{C}$, повышение содержания белка в моче в 2,2 раза и концентрации мочевины в сыворотке крови в 1,2 раза. Концентрация

$29,3 \text{ мг/м}^3$ является недействующей, так как не вызывала изменения показателей.

Концентрация амиодарона в воздухе затравочных камер, равная $14,9 \text{ мг/м}^3$, не вызывала достоверных изменений состояния крыс ни по одному из исследованных показателей и является недействующей. При воздействии амиодарона в концентрации $108,6 \text{ мг/м}^3$ отмечено изменение большинства физиологических, биохимических и гематологических показателей, что позволяет расценивать эту концентрацию как действующую. Концентрация $60,1 \text{ мг/м}^3$, при которой выявлено урежение частоты дыхания на 14 %, уменьшение концентрации мочевины в 1,3 раза, ионов кальция в 1,2 раза, увеличение количества лейкоцитов в периферической крови в 1,4 раза и достоверное увеличение активности АсАТ в сыворотке крови, также является действующей. Очевидно, что пороговая концентрация находится на более низком уровне и ближе к недействующей. Расчетным методом с учетом минимальной суточной терапевтической дозы (МСТД), установлена величина Lim_{ac} амиодарона, равная $19,8 \text{ мг/м}^3$. Прогнозируемая величина по-

рога хронического ингаляционного действия амиодарона приблизительно равна 2,4 мг/м³.

Изучение эмбриотоксических свойств амиодарона показало, что внутрижелудочное введение амиодарона в дозе 500 мг/кг 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 [7].

Исследования показали, что амиодарон не вызывал изменений клеточного иммунного ответа как при однократном, так и при длительном введении, не нарушал состояние гуморального звена иммунитета при однократном введении. При длительном введении препарата в течение 5 недель в высоких дозах (20 мг/кг и 200 мг/кг) наблюдалось подавление гуморального звена иммунитета (табл. 4).

Таким образом, совокупность результатов экспериментального исследования позволила установить гигиенический норматив для 2-бутирилбензофурана и 2-бутил-3-(4-оксibenzoил)бензофурана в воздухе рабочей зоны на уровне 1 мг/м³. Гигиенический норматив для 2-бутил-3-(3,5-дйод-4-оксibenzoил)бензофурана в воздухе рабочей зоны установлен на уровне 0,3 мг/м³.

Учитывая выраженную способность к кумуляции и опыт гигиенического нормирования близких по свойствам сердечных препаратов, нами была рекомендована ПДК амиодарона в воздухе рабочей зоны 0,2 мг/м³. По уровню ПДК амиодарон отнесен ко 2 классу опасности. ПДК амиодарона в воздухе рабочей зоны была законодательно утверждена Минздравом РФ на уровне 0,2 мг/.

Расчет безопасного или референтного уровня воздействия производили, основываясь на пороговой концентрации амиодарона, составляющей 2,4 мг/м³. Полученное значение коэффициента опасности составляет 2,5 и свидетельствует о вероятности неблагоприятного воздействия амиодарона на здоровье работающих в производственных условиях. С учетом рекомендованных гигиенических нормативов для производных бензофуранов и фактического содержания их в воздухе рабочей зоны опытно-промышленного

производства амиодарона, априорная оценка условий труда работающих по показателям вредности и опасности химического фактора позволяет отнести их труд к вредному — 3 класса 2 степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные эксперименты показали, что уровень токсичности полупродуктов синтеза и амиодарона при однократном пероральном воздействии свидетельствует о низкой вероятности острого отравления. Симптомами острого желудочного отравления в условиях производства могут служить снижение температуры, нарушение дыхания, диспепсические явления в ЖКТ.

Все вещества, используемые в промышленности, изучались с целью определения степени опасности при попадании их на кожу. Чрезмерное и многокомпонентное воздействие различных химических, физических, механических факторов (например, в условиях производства) снижает защитные функции кожи и приводит к развитию кожных заболеваний. В результате местного действия токсикантов часто развивается химический дерматит, который сопровождается воспалительной реакцией. В соответствии с данными литературы [8], изучение влияния на кожу и слизистые является обязательным. Все изученные соединения бензофурана в опытах на крысах не вызвали раздражения при попадании на кожу.

Данные эксперимента на кроликах свидетельствуют об отсутствии раздражающего действия производных бензофуранов на слизистые оболочки глаза. Очевидно, это связано с практической нерастворимостью веществ в воде, благодаря чему они в неизменном виде выводятся из глаз со слезной жидкостью. Попадание веществ на слизистые оболочки глаз человека в условиях производства может вызывать слабое, быстро проходящее раздражение.

Кроме того, в производственных условиях важное значение имеет проникновение химических веществ через кожу. Кожно-резорбтивное действие определяется для веществ, обладающих жирорастворимостью и проникающих через неповрежденную кожу. В качестве критерия кожно-резорбтивного действия используется любой токсический эффект, вызываемый веществом: гибель подопытных животных, или при ее отсутствии, изменение функциональных показателей состояния отдельных органов и систем. Эксперимент по изучению кожной резорбции на белых крысах показал способность амиодарона проникать через неповрежденную кожу. В первую очередь это связано с высокой липофильностью препарата [5]. Резорбтивные свойства у полупродуктов синтеза амиодарона, наносимых в максимально возможной концентрации, не выявлены. В связи с наличием резорбции амиодарона через неповрежденную кожу, мерами безопасности при работе с данным веществом должно быть наличие средств защиты кожи.

В структуре профессиональной заболеваемости химические аллергии неизменно занимают ведущую позицию и их удельный вес возрастает. Основным критерием аллергоопасности является сен-

Таблица 4
Влияние внутрижелудочного введения амиодарона в течение 5 недель на число АОК (M ± m)
Table 4
Effect of intragastric administration of amiodarone for 5 weeks on AFC number (M ± m)

Группа животных (n = 10)	Число спленоцитов, (× 10 ⁶)	Число АОК в селезенке	
		абсолютное	относительное (× 10 ⁵)
Контроль	268,8 ± 15,5	165371 ± 16806	607,0 ± 57,1
Амиодарон, 3 мг/кг	262,4 ± 13,9	171525 ± 11397	665,6 ± 52,1
Амиодарон, 20 мг/кг	291,6 ± 18,8	124193 ± 9237	441,2 ± 46,3*
Амиодарон, 200 мг/кг	258,5 ± 13,6	110471 ± 7274*	435,1 ± 38,3*

Примечание: * при p < 0,05 - достоверное различие по сравнению с контрольной группой животных.
Note: * at p < 0.05 - the asterisk denotes a reliable difference compared with the control group of animals.

сенсибилизирующая активность и интенсивность воздействия вещества. При этом комплексное воздействие химических соединений в производственных условиях, например ингаляционное и эпикутанное, может способствовать возрастанию их сенсибилизирующей активности. При выборе объектов исследования сенсибилизации обычно исходят из возможности воспроизведения аллергических реакций на наиболее чувствительных животных — морских свинках, способных к формированию гиперчувствительности немедленного и замедленного типов [9].

Результаты проведенного нами эксперимента свидетельствуют об отсутствии у амиодарона и полупродуктов его синтеза аллергенных свойств. Изученные соединения бензофурана не являются промышленными аллергенами и не вызывают повышенной чувствительности организма как немедленного, так и замедленного типа.

При отсутствии местных проявлений неблагоприятного действия при введении основных полупродуктов синтеза амиодарона возможны патологические изменения в организме, обусловленные их общетоксическим действием. Несмотря на отсутствие специфичности выявленных нарушений, сочетание тех или иных симптомов являлось характерным для воздействия производных бензофурана. На протяжении подострого введения отмечалось снижение прироста массы тела опытных животных по сравнению с контролем. При затравке производными бензофурана, содержащими йод, отмечено достоверное снижение температуры тела. Кроме того, введение амиодарона вызвало усиление процессов торможения в центральной нервной системе, и как следствие, негативно влияло на поведенческие реакции: отмечено повышение СПП, снижение всех компонентов двигательной активности. Таким образом, совокупность данных показателей может являться первым признаком развития патологического процесса.

При воздействии на животных вредных химических веществ происходит нарушение окислительных и энергетических процессов в миокарде, что существенным образом отражается на проницаемости мембран кардиомиоцитов и, в свою очередь, сопряжено с показателями электрокардиограмм. Нарушения, выявленные при ЭКГ-исследовании животных, получавших БОБ, свидетельствуют об ускорении прохождения возбуждения по желудочкам сердца. ЭКГ крыс, получавших ИББФ, показала признаки увеличения электрической активности (деполяризации) предсердий. Наиболее значительными были изменения ЭКГ крыс, переживших отравление амиодароном, которые свидетельствуют о нарушении атриовентрикулярной проводимости и замедлении прохождения возбуждения по желудочкам. Данные показатели при введении амиодарона сопоставимы с изменениями двигательной активности и СПП, которые также показывают снижение общей возбудимости организма опытных животных.

На производстве наиболее серьезным нарушением со стороны сердечно-сосудистой системы может стать развитие пируэтной желудочковой тахикардии,

способной трансформироваться в фибрилляцию желудочков (приобретенный синдром удлинения интервала QT). Данная аритмия может наступать при поступлении высоких доз амиодарона в организм в аварийных ситуациях. Возможны и другие аритмогенные эффекты, в частности увеличение частоты имеющих ранее или возникновение новых желудочковых аритмий.

При изучении состава периферической крови учитывали, что кровь, как высокофункциональная и морфодинамичная система, быстро реагирует на различные воздействия внешней среды, в том числе на вредные производственные факторы. Наиболее частыми являются изменения белой крови, что является защитной реакцией организма на воздействие токсинов с участием макрофагально-лимфоцитарной системы крови. Сочетанное взаимодействие ее с почечно-печеночной системой рассматривается как «химический иммунитет» [10]. Универсальность системы защиты организма определяет однотипность ответных гематологических реакций. Диагностическое значение имеет стойкое уменьшение количества лейкоцитов за счет уменьшения содержания нейтрофилов, что приводит к относительному лимфоцитозу. При преобладании депрессии эритропоэза уменьшается содержание гемоглобина. При исследовании периферической крови у животных, затравленных производными бензофурана, наблюдалось уменьшение числа эритроцитов и содержания гемоглобина крови. Достоверной была лейкопения за счет снижения процента эозинофилов. В периферической крови крыс, получавших амиодарон, отмечен нейтрофильный лейкоцитоз за счет увеличения числа сегментоядерных нейтрофилов и относительная лимфопения.

Бензофураны, являясь чужеродными соединениями, не могут быть «безразличными» для организма, и их воздействие приводит к определенным биохимическим сдвигам, которые и были зафиксированы в эксперименте. Степень морфологической деструкции и физиологической интенсивности метаболизма реализуется через повышенный уровень активности ферментов как маркеров больного органа. У здорового организма печень выполняет прежде всего общефизиологическую, а затем детоксицирующую функцию, и это же требование сохраняется при любой патологии [11]. При подостром введении крысам полупродуктов синтеза амиодарона было выявлено достоверное повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови: на 30 % у амиодарона, 40 % у ИББФ и 50 % у ББФ, что свидетельствует о холестатическом действии веществ и отражает степень поражения органа.

Наблюдалась тенденция к снижению активности холинэстеразы при введении ББФ. Согласно литературным данным, сывороточная холинэстераза может служить показателем нарушения белоксинтезирующей функции печени при отравлении органическими веществами.

Два фермента, катализирующие реакции трансминирования, — АлАТ и АсАТ — в клинической практике используются в качестве индикаторов патоло-

гических изменений печени, отражая в большей степени состояние проницаемости мембран гепатоцитов, чем функциональное состояние органа [12]. При введении всех изучаемых веществ наблюдалось стойкое достоверное повышение активности АлАТ в сыворотке крови: на 40 % (ББФ); 30 % (ИББФ) и 70 % (амиодарон). Характерное повышение активности АлАТ определяется не только поражением гепатоцитов, но и доминирующими анаболическими процессами в организме опытных животных. Активность АсАТ была повышена на 50 % лишь при затравке амиодароном, что в совокупности с повышением активности АлАТ является признаком более выраженного токсического действия данного вещества на гепатоциты.

Снижение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 30 % при затравке ИББФ является симптомом поражения паренхимы печени. Гипохолестеринемия может служить доказательством клеточно-мембранной недостаточности, а значит и неполноценного воспалительного ответа [11]. Данные изменения свидетельствуют о наличии гепато-нефротоксического эффекта с повреждениями клеток паренхимы печени.

При затравке животных ББФ и амиодароном выявлено повышение концентрации общего холестерина в сыворотке крови на 30-50 %, что, наряду с повышением активности щелочной фосфатазы, может являться маркером развивающегося холестаза в связи с некробиотическими изменениями гепатоцитов.

Значимыми биохимическими мишенями воздействия токсичных веществ являются белки. При воздействии йодсодержащих производных бензофурана на организм крыс наблюдалась тенденция к увеличению концентрации альбумина в сыворотке крови на 10-15 %, что свидетельствует о возросшей потребности организма в сорбирующих транспортных белках.

При введении 2-бутил-3-(4-оксибензоил)бензофурана не наблюдалось достоверных изменений в биохимических показателях сыворотки крови, кроме повышения концентрации мочевины в 1,3 раза. Очевидно, что из всех исследуемых веществ данное являлось наименее токсичным.

При отравлении организма ББФ и ИББФ отмечалось снижение концентрации мочевины в сыворотке крови на 30 %, которое можно расценивать как признак дистрофических поражений паренхимы печени, так как синтез мочевины сосредоточен в гепатоцитах и имеет цитозольно-митохондриальную локализацию. При затравке амиодароном выявлено увеличение концентрации мочевины в сыворотке на 40 %. Данные изменения указывают на нарушения портального кровообращения с присоединением к поражению печени функциональной почечной недостаточности [11].

Почки, как основной эффектор системы регуляции водно-солевого обмена, включаются в патогенез хронических отравлений на самых ранних стадиях. Результаты исследования мочи животных опытных групп свидетельствуют о влиянии производных бен-

зофурана на функциональное состояние почек животных. Отмечено увеличение спонтанного диуреза, концентрации и общего содержания белка в моче при снижении концентрации ионов хлора. У животных, получавших амиодарон, через 2 недели опыта диурез достоверно снижался.

Данные биохимического анализа сыворотки крови и мочи белых крыс показали, что наиболее токсичными при подостром внутрижелудочном поступлении в организм являются 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксибензоил)бензофуран и амиодарон, при введении которых развиваются нарушения, характерные для хронических интоксикаций печени и почек [13].

Данные морфологического исследования полностью подтверждают выводы, сделанные в результате биохимического обследования опытных животных. Производные бензофуранов оказывают преимущественно гепато- и нефротоксическое действие на организм при пероральном пути поступления, при этом наиболее выраженное органотоксическое действие проявляется у йодсодержащих производных бензофурана. Данные исследования согласуются с литературными данными о токсическом влиянии больших доз амиодарона при длительном применении [14]. При микроскопическом исследовании на срезах ткани печени крыс наблюдались резко выраженные дистрофические изменения различной степени: зернистые и баллонные, с оптической пустой расширенной цитоплазмой и пикноморфными ядрами. В почках отмечены диффузные, местами дистрофические изменения нефроэпителия, наиболее выраженные при затравке ИББФ и амиодароном. Изменения в миокарде прослеживались на препаратах крыс, переживших отравление амиодароном.

Следует учитывать, что в молекуле амиодарона 2 атома йода, в связи с чем возможно влияние на метаболизм гормонов щитовидной железы с развитием явлений гипо- или гипертиреоза [15]. Клинические наблюдения свидетельствуют, что гипо- и гипертиреоз при поступлении в организм амиодарона развиваются у людей с нарушением функции щитовидной железы, в таких случаях работа с йодпроизводными бензофуранов противопоказана. При морфологическом обследовании щитовидной железы при отравлении ИББФ и амиодароном выявлены признаки гиперфункционального состояния: высота фолликулярного эпителия увеличена, наблюдался гиперхроматоз ядер.

Выявленные морфологические нарушения в ткани легких при воздействии производных бензофурана согласуются с данными Siddoway L.A. [16], согласно которым при длительном применении амиодарона возможны специфические патологические изменения в легких (фиброзный альвеолит, интерстициальная пневмония), проявляющиеся в виде сухого кашля, прогрессирующей одышки при напряжении, иногда повышения температуры тела и др., рентгенологически выявляются очаговые рассеянные интерстициальные изменения в легких.

Наиболее часто причиной хронических профессиональных отравлений является длительная работа в

условиях относительно невысоких, незначительно превышающих ПДК, концентраций вредных веществ. При оценке токсических свойств как промышленных химических веществ, так и фармакологических субстанций важным является изучение их кумулятивного действия, которое в значительной степени определяет потенциальную опасность ксенобиотиков. Хроническое отравление может быть связано как с постепенным накоплением токсиканта в органах и тканях, так и с одновременным развитием физиологических изменений в организме. При накоплении яда говорят о материальной, а при накоплении изменений — о функциональной кумуляции. Развитию кумуляции способствует снижение детоксицирующей функции печени и выделительной способности почек, что может быть обусловлено патологическими изменениями этих органов, вызванных накоплением физиологических изменений в организме. [17].

БОБ и ИББФ обладают средней способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции 4,4 и 4,3, соответственно. ББФ и амиодарон обладают выраженной способностью к кумуляции. Коэффициент кумуляции у ББФ — 2,8, у амиодарона — 1,2. Наличие функциональной кумуляции политропного характера, установленное экспериментально и подтвержденное данными подострого эксперимента, говорит о возможности токсического эффекта при длительном воздействии малых доз этих соединений.

Для профилактики осложнений, связанных со способностью производных бензофурана к кумуляции, необходим тщательный контроль за динамикой функциональных изменений в организме работающих, так как при работе с данными веществами велика опасность возникновения хронического отравления.

Исследование хронической токсичности амиодарона показало отсутствие физиологических и биохимических изменений в организме, за исключением времени свёртывания крови, которое у опытных животных сокращалось. Результаты морфологического исследования свидетельствовали об умеренной гепатотоксичности (мелкоочаговая слабо выраженная жировая инфильтрация гепатоцитов). Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями о возможности поражения печени при использовании амиодарона [13].

Пороги острого ингаляционного действия (Lim_{ac}), являющиеся основой для определения величины ОБУВ, были установлены на уровне: $> 180 \text{ мг/м}^3$ для ББФ; $274,8 \text{ мг/м}^3$ для БОБ и $67,8 \text{ мг/м}^3$ для ИББФ. Lim_{ac} для амиодарона был определен расчетным методом на уровне $19,8 \text{ мг/м}^3$.

Прогнозируемая величина порога хронического ингаляционного действия амиодарона приблизительно равна $2,4 \text{ мг/м}^3$.

Тест изучения эмбриотоксических свойств методом учета частоты доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках используется для исследования генетических изменений, которые приводят к гибели плода на ранних стадиях развития и является одним из немногих, позволяющих получать инфор-

мацию о веществах, способных преодолевать гематостигматический барьер. Такая информация имеет большое значение при оценке возможного эмбриотоксического потенциала химического вещества. Проведенное исследование показало, что амиодарон в достаточно высокой дозе (500 мг/кг) не проявил эмбриотоксических свойств. В литературе имеются единичные сведения по изучению мутагенных свойств амиодарона. Препарат испытывали на способность вызывать генные мутации в тесте Эймса (*Salmonella typhimurium*), в цитогенетическом тесте по оценке частоты микроядер в клетках костного мозга (лимфоцитах), лизогенном тесте [7]. Согласно этим данным, амиодарон не обладает мутагенными свойствами.

Одной из причин развития профессиональных и профессионально обусловленных заболеваний является снижение иммунологической реактивности организма [18]. Поэтому актуальным является выявление изменений иммунологических показателей при действии промышленных химических веществ в эксперименте. При изучении иммунотоксических свойств амиодарона оценивали влияние препарата при однократном и длительном введении в желудок на первичный гуморальный и клеточный иммунный ответ. Исследования показали, что амиодарон не оказывает влияния на клеточный иммунный ответ как при однократном, так и при длительном введении, не изменяет показатели гуморального иммунитета при однократном введении. Подавление гуморального звена иммунитета наблюдалось при длительном введении препарата в высоких дозах (20 мг/кг и 200 мг/кг).

Известно, что биологическая активность химических соединений определяется их структурой, физико-химическими свойствами, особенностями механизма действия. Установленные параметры токсикометрии показали, что наиболее токсичными при внутрижелудочном и ингаляционном поступлении являются производные бензофурана, содержащие в своей формуле йод.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полное исключение из производственной среды неблагоприятных факторов невозможно в связи с технологическими, экономическими и другими трудностями. Поэтому для специалистов в области гигиены труда главным принципом является ограничение уровня действующих неблагоприятных факторов, то есть их гигиеническое нормирование. Разработанные ОБУВ и ПДК — это концентрации, при действии которых в течение всего трудового стажа гарантируется сохранение здоровья работающих. Тем не менее только ограниченное число предприятий соблюдает гигиенические регламенты, что обуславливает возможность (риск) нарушения здоровья и развития профессиональных заболеваний. Профессиональный риск — это прогностическая величина частоты и тяжести неблагоприятных реакций на воздействие вредных факторов производственной среды.

Обоснованы ОБУВ на уровне 1 мг/м^3 для 2-бутирилбензофурана и 2-бутил-3-(4-оксibenзоил)бензофурана; на уровне $0,3 \text{ мг/м}^3$ для 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксibenзоил)бензофурана. Результаты исследования легли в основу обоснования ПДК амиодарона в воздухе рабочей зоны, которая была законодательно утверждена Минздравом РФ на уровне $0,2 \text{ мг/м}^3$ (Дополнение № 1 к ГН 2.2.5.1313-03 от 21.12.2004).

Определен коэффициент опасности — 2,5, свидетельствующий о вероятности неблагоприятного воздействия амиодарона на здоровье работающих. Обоснованные гигиенические нормативы содержания производных бензофурана в воздухе рабочей зоны составляют основу для разработки мероприятий текущего и предупредительного санитарно-эпидемиологического надзора, направленных на снижение риска развития производственно обусловленных и профессиональных заболеваний.

Результаты проведенных исследований позволили расширить представления о биологическом действии производственных химических загрязнителей, в частности производных бензофурана, в зависимости от физико-химических свойств и их роли в формировании производственно обусловленных и профессиональных заболеваний.

В экспериментальных исследованиях проведена сравнительная оценка параметров токсикометрии для комплекса неблагоприятных химических факторов, загрязняющих производство антиаритмического фармацевтического средства — амиодарона. При сравнительном анализе биологической активности показана наибольшая опасность для человека производных бензофурана, содержащих в своей молекуле атомы йода, — 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксibenзоил)бензофурана и амиодарона. Впервые определены пороги острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) для производных бензофурана: $> 180 \text{ мг/м}^3$ для 2-бутирилбензофурана; $274,8 \text{ мг/м}^3$ для 2-бутил-3(4-оксibenзоил)бензофурана; $67,8 \text{ мг/м}^3$ для 2-бутил-3-(3,5-дийод-4-оксibenзоил)бензофурана и $19,8 \text{ мг/м}^3$ для амиодарона.

Установлено, что основными путями возможного проникновения в организм производных бензофурана в производственных условиях являются пероральный и ингаляционный, для амиодарона также характерна резорбция через неповрежденные кожные покровы. Выявлено при подостром внутрижелудочном поступлении преимущественное влияние изученных веществ на гепатобилиарную систему. Определено превышение коэффициента опасности воздействия амиодарона при ингаляционном пути поступления до 2,5, что свидетельствует о вероятности неблагоприятных эффектов амиодарона на здоровье работающих в производственных условиях.

Свидетельством ранней стадии интоксикации бензофуранами у работающих в производстве амиодарона может служить совокупность выявленных изменений нервной системы (понижение тонуса, гипотермия), печени (ферментемия по линии АсАТ, АлАТ, щелоч-

ной фосфатазы) и крови (умеренная лейкопения и эритропения при отравлении полупродуктами синтеза и нейтрофильный лейкоцитоз при хроническом отравлении амиодароном).

При работе в производстве амиодарона возможно появление жалоб на усталость, раздражительность, головную боль. Все это является свидетельством функциональных неврологических расстройств со стороны центральной и вегетативной нервных систем. У работающих в производстве синтеза амиодарона могут наблюдаться жалобы диспепсического характера (отрыжка, боли в животе, тошнота, рвота и снижение аппетита). Может наблюдаться повышение активности печеночных ферментов при отсутствии клинических проявлений дисфункции печени. Несмотря на то, что поражения печени у рабочих, занятых в производстве, маловероятны, описаны случаи увеличения печени с нарушением ее углеводной, белоксинтетической и антиоксидантной функций при длительном употреблении амиодарона в качестве лекарственного средства, что следует расценивать как проявление токсического гепатита. При лекарственных гепатитах функция печени, как правило, нормализуется после прекращения контакта с амиодароном [5].

В целом при правильной организации технологического процесса и обеспечения безаварийной работы предприятий, вероятность отравлений в процессе синтеза амиодарона практически сводится к нулю, однако готовность к оказанию эффективной помощи в нештатных аварийных ситуациях должна быть обеспечена полностью. Сведения, полученные в результате токсико-гигиенического изучения биологических эффектов производных бензофурана, являются основой для разработки методов лечения и профилактики возможных интоксикаций.

Учитывая способность амиодарона к резорбции через неповрежденную кожу, мерами безопасности при работе с данным веществом должно быть наличие средств защиты кожи.

С целью снижения риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы при проведении периодических медосмотров необходимо углубленное исследование сердечно-сосудистой системы с проведением обязательного ЭКГ-мониторинга (каждые 6 месяцев). В связи с возможностью развития патологии гепаторенальной системы при длительной работе с производными бензофурана необходимо проведение мониторинга за состоянием активности ферментов печени: АсАТ, АлАТ, щелочной фосфатазы. При длительном контакте с амиодароном рекомендуется мониторинг состояния легких на основе функциональных легочных проб у работников каждые 3 месяца.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Shigan EE. Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2015; (9): 4-10. Russian (Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В., Шиган Е.Е. Реализация глобального плана действия ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации // Медицина труда и промышленная экология. 2015. № 9. С. 4-10.)
- Gilyarov MYu, Sulimov VA. Amiodarone as a means of emergency treatment of cardiac rhythm disorders. *Russian Medical Journal*. 2009; 17(8): 540-541. Russian (Гиляров М.Ю., Сулимов В.А. Амидарон как средство неотложного лечения нарушений ритма сердца // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 17, № 8. С. 540-541.)
- Gorokhova LG, Martynova NA, Kizichenko NV, Logunova TD. Hygienic aspects of health status of the workers in chemical and pharmaceutical production. *Medicine in Kuzbass*. 2017; 16(3): 11-16. Russian (Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д. Гигиенические аспекты состояния здоровья работающих в химико-фармацевтическом производстве // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 3. С. 11-16.)
- Rakhmanin YuA, Sinitsyna OO. Status and actualization of tasks to improve the scientific-methodological and regulatory frameworks in the field of human ecology and environmental hygiene. *Hygiene and Sanitation*. 2013; 92(5): 4-10. Russian (Рахманин Ю.А., Синицына О.О. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методологических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды // Гигиена и санитария. 2013. Т. 92, № 5. С. 4-10.)
- Sulimov VA, Gilyarov MYu. Amiodarone: features of clinical use. *Russian Medical Journal*. 2008; 16(6): 375-381. Russian (Сулимов В.А., Гиляров М.Ю. Амидарон: особенности клинического применения // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16, № 6. С. 375-381.)
- Tsyркunov VM, Prokopchik NI, Andreev VP, Kravchuk RI. Clinical morphology of liver: cholestases. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018; 16(4): 468-480. Russian (Цыркунов В.М., Прокопчик Н.И., Андреев В.П., Кравчук Р.И. Клиническая морфология печени: холестазы // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018. Т. 16, № 4. С. 468-480.)
- Thomson PDR. Drug Information for the Healthcare Professional. (USP DI: Vol. 1. Drug Information for the Health Care Professional). 17-th edition. New York, 1997.
- Shtabskiy VM, Gzhegotskiy MR, Shafran LM. Elements of a systematic approach to hygienic regulation of xenobiotics. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(3): 311-315. Russian (Штабский В.М., Гжегоцкий М.Р., Шафран Л.М. Элементы системного подхода в гигиеническом нормировании ксенобиотиков // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 3. С. 311-315.)
- Rukavishnikov VS, Sosedova LM. Methodological aspects of evaluating associated biologic and chemical influence. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2006; (9): 23-27. Russian (Рукавишников В.С., Соседова Л.М. Методологические аспекты оценки сочетанного действия биологического и химического факторов // Медицина труда и промышленная экология. 2006. № 9. С. 23-27.)
- Meshchakova NM, Bodienkova GM. Natural reactivity development in bodies of workers of the sulfate cellulose industry affected by chemical factors. *XXI Century. Technosphere safety*. 2017; 2(4): 56-65. Russian (Мещачкова Н.М., Бодиевкова Г.М. Особенности формирования естественной реактивности организма у работников производства сульфатной целлюлозы при воздействии химического фактора // XXI век. Техносферная безопасность. 2017. Т. 2, № 4. С. 56-65.)
- Roslyy IM. Biochemical parameters in medicine and biology. Moscow: LLC «Medical Information Agency Publ.», 2015. 612 p. Russian (Рослый И.М. Биохимические показатели в медицине и биологии. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2015. 612 с.)
- Badamshina GG, Timasheva GV, Bakirov AB, Gilmanov AZh, Salyakhova RM, Valeeva OV. Laboratory markers of early metabolic violations at workers of a large chemical complex. *Clinical laboratory diagnosis*. 2014; 59(9): 129-133. Russian (Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Гильманов А.Ж., Салыхова Р.М., Валеева О.А. Лабораторные маркеры ранних метаболических нарушений у работников крупного химического комплекса // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. Т. 59, № 9. С. 129-133.)
- Bueverov AO. Drug-induced liver injury: still challenging issue. *Doctor.Ru*. 2016; (2): 57-64. Russian (Буеверов А.О. Лекарственные поражения печени: проблема, не теряющая актуальности // Доктор.Ру. 2016. № 2. С. 57-64.)
- Ryzhov VM, Sharovalova VP, Rudomanova IV, Kalinina GA. Hepatobiliary system in workers exposed to hepatotropic chemicals. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2004; (8): 41-44. Russian (Рыжов В.М., Шаповалова В.П., Рудоманова И.В., Калинина Г.А. Гепатобилиарная система у работающих с гепатотропными химическими веществами // Медицина труда и промышленная экология. 2004. № 8. С. 41-44.)
- Lebedeva EA, Iablonskaia IuA, Bulgakova SV. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: state of the art. *Clinical and experimental thyroidology*. 2017; 13(2): 31-38. Russian (Лебедева Е.А., Яблонская Ю.А., Булгакова С.В. Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз. Современный взгляд на проблему // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. 2017. Т. 13, № 2. С. 31-38.)
- Siddoway LA. Amiodarone: guidelines for use and monitoring. *Am. Fam. Physician*. 2003; 68(11): 2189-2196.
- Shtabskiy VM. The doctrine of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 2. Experimental data and discussion). *Actual problems of transport medicine*. 2014; (1): 7-20. Russian (Штабский В.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 2. Экспериментальные данные и их обсуждение) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 1. С. 7-20.)
- Bodienkova GM, Rukavishnikov VS. Disorders of the immunoreactivity as a marker of professional risk to the health of workers in the production of vinyl chloride. *Hygiene and Sanitation*. 2018; 97(9): 840-843. Russian (Бодиевкова Г.М., Рукавишников В.С. Нарушения иммунореактивности как маркер профессионального риска здоровью работающих в производстве винилхлорида // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 9. С. 840-843.)

