

Статья поступила в редакцию 23.09.2019 г.

Горохова Л.Г., Корсакова Т.Г., Логунова Т.Д.

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

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИЧНОСТИ СУЛЬПИРИДА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ЕГО ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Предмет исследования. Токсичность сульпирида при различных формах поступления в организм.

Цель исследования – экспериментальное изучение риска интоксикации при различных формах поступления сульпирида в организм.

Материалы и методы. Изучены показатели токсичности сульпирида. Экспериментальные токсико-гигиенические исследования проведены на аутбредных белых мышах и крысах, кроликах, морских свинках, собаках. Функциональное состояние органов оценивали по комплексу биохимических, физиологических, гематологических и морфологических показателей. При ингаляционном воздействии концентрацию веществ в воздухе затравочных камер определяли спектрофотометрически. Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы «Statistic for Windows 10.0».

Основные результаты. Среднесмертельная доза сульпирида при введении в желудок для крыс-самок составляет 6000 мг/кг, крыс-самцов – 7200 мг/кг, для мышей-самок и самцов – 2300 и 3400 мг/кг соответственно. Препарат относится к веществам III-IV классов опасности. Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении для крыс-самцов равна 220 мг/кг, для крыс-самок – 150 мг/кг. Порог острого ингаляционного действия 63,5 мг/м³. Препарат обладает выраженной способностью к кумуляции, коэффициент кумуляции – 2,9.

У сульпирида не обнаружено иммунотоксического, мутагенного и эмбриотоксического действия. Он не оказывает местного раздражающего действия на кожу. Кожно-резорбтивный и сенсибилизирующий эффекты не выявлены. Вызывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз. Оказывает токсическое действие на ткань головного мозга и гепаторенальную систему.

Выводы. Результаты экспериментальных исследований позволяют отнести сульпирид к умеренно опасным и малопасным веществам (III-IV классы опасности) с отсутствием достоверно значимых различий в параметрах видовой и половой чувствительности.

Проведенные токсико-гигиенические исследования позволили рассчитать и предложить величину ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны на уровне 0,5 мг/м³. Соблюдение указанных нормативов на производстве способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

Ключевые слова: сульпирид; токсичность; гигиеническое нормирование; экспериментальное исследование

Gorokhova L.G., Korsakova T.G., Logunova T.D.

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

EXPERIMENTAL STUDY OF SULPIRIDE TOXICITY AT DIFFERENT FORMS OF ITS INTAKE INTO THE BODY

Subject of the study. Sulpiride toxicity at different forms of its intake into the body.

The objective of the study was an experimental study on the risk of intoxication in various forms of sulpiride intake into the body.

Materials and methods. The toxicity indicators of sulpiride were studied. Experimental toxic and hygienic studies were carried out on outbred white mice and rats, rabbits, guinea pigs and dogs. The functional organ state was assessed by a complex of biochemical, physiological, hematological and morphological indices. During inhalation exposure, the concentration of substances in the air of the priming chambers was determined spectrophotometrically. Statistical data processing was performed using the program «Statistic for Windows 10.0».

Main results. The average lethal dose of sulpiride, when introduced into the stomach, for female rats was 6000 mg/kg, for male rats – 7200 mg/kg, for female and male mice – 2300 and 3400 mg/kg, respectively. It belongs to the substances of the III-IV classes of danger. Intraperitoneal average lethal dose was 220 mg/kg for male rats and 150 mg/kg was for female rats. The threshold of acute inhalation action was 63.5 mg/m³. The study medication had a marked ability to cumulation, the cumulation coefficient was 2.9.

No immunotoxic, mutagenic and embryotoxic action was detected in sulpiride. It did not have a local irritant effect on the skin. Skin resorptive and sensitizing effects were not detected. It caused mild irritant effect on mucous membranes of eyes. It had a toxic effect on the central nervous system tissue and hepatorenal system.

Conclusions. The results of experimental studies allow us to classify sulpiride as moderately hazardous and low-hazard substances (III-IV hazard classes) with no reliably significant differences in the parameters of species and sexual sensitivity.

The conducted toxicological and hygienic studies allowed calculating and proposing the value of the tentative safe level of exposure in the air of the working area at the level of 0.5 mg/m³. Compliance with these standards in the workplace can minimize the risk to the health of workers.

Key words: sulpiride; toxicity; hygienic rating; experimental study

Для создания безопасных условий труда необходимы гигиенические исследования содержания вредных веществ на основе экспериментального изучения токсичности [1]. Токсико-гигиенические исследования промышленных химических соединений в обязательном порядке включают этап выявления их хронического действия на организм. В химико-фармацевтическом производстве амиды замещенной бензойной кислоты являются перспективным классом химических соединений. Среди них найдены вещества с противовоспалительным, гербицидным, антиаритмическим действием, биологическая активность которых зависит от природы заместителей как в бензольном кольце кислоты, так и в амидном фрагменте [2].

В настоящее время в медицинской практике широко применяется группа нейролептиков, замещенных бензамидами. К лекарственным препаратам этой группы относятся: амисульприд, тиаприд, сульпирид и сультоприд. Сульпирид в химическом отношении принципиально отличается от большинства других традиционных нейролептиков, он существует в форме двух стереоизомеров, и вещество, применяемое в клинических условиях, фактически является рацемической смесью право- и левовращающих изомеров. Возможно, это и объясняет разные, и даже полярные, эффекты препарата в клинических условиях [3].

Сульпирид действует как селективный антагонист D2-рецепторов преимущественно в лимбической зоне в отличие от большинства нейролептиков, которые блокируют D1- и D2-дофаминовые рецепторы в различных областях мозга (в т.ч. стриатной и префронтальной) и, кроме того, обладают активностью в отношении ряда иных нейрохимических систем. Бензамиды селективно блокируют дофаминовые рецепторы 2-го и 3-го типов (D2/D3), причем в префронтальной области – пресинаптические (усиливая высвобождение дофамина), а в лимбической – постсинаптические (блокируя дофаминовую трансмиссию). Продофаминергическое действие наиболее выражено при использовании этих препаратов в дозах до 600-800 мг/сут., оно сопровождается активацией нейронов лобной коры, антидефицитарным, тимоаналептическим, стимулирующим, вегетостабилизирующим клиническими эффектами. В более высоких дозах бензамиды оказывают антигаллюцинаторно-антибредовый и антикататонический эффекты, сохраняя при этом довольно слабые каталептогенные свойства. Кроме того, сульпирид обнаруживает более слабое блокирующее влияние на D4-рецепторы [4]. Сульпирид оказывает некоторое воздействие на глутаматовые рецепторы, что не свойственно типичным нейролептикам. Сульпирид не влияет на адренергические, холинергические,

серотонинергические и ГАМК-рецепторы, не обнаруживает гистаминоподобного эффекта, что оказывается благоприятным при лечении различных больных.

Сульпирид применяется для коррекции аффективных (преимущественно апатоадинамических, депрессивных, тревожных, дисфорических) и обсессивно-компульсивных расстройств, а также при лечении психотических нарушений, сопровождающихся выраженной продуктивной симптоматикой [5]. Вегетостабилизирующее, анальгетическое, цитопротекторное и антиэметическое (противорвотное) действие сульпирида позволяет использовать его в комплексном лечении больных с психосоматической патологией (язвенная болезнь, неспецифический язвенный колит, головокружения различной этиологии) и соматоформными расстройствами при пульмонологической и кардиологической патологии [6]. Сульпирид также применяется в неврологической практике для терапии целого ряда алгических синдромов (мигрени, головные боли напряжения, миофасциальные боли) и головокружения. На фоне терапии сульпиридом значительно снижается частота и тяжесть болевых приступов, а также редуцируются сопутствующие вегетативные и гастроинтестинальные нарушения, что сопровождается снижением потребности в назначении классических анальгетиков.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что сульпирид является препаратом выбора для лечения пациентов с так называемыми функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Сульпирид широко используется в лечении больных с эрозиями желудка и двенадцатиперстной кишки [7].

Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) сульпирида равна 0,15 г, высшая суточная терапевтическая доза (ВСТД) – 1,6 г.

По данным литературы, при определенных условиях препараты ряда замещенных бензамидов, к которым относится сульпирид, могут вызывать острые отравления. При их приеме могут наблюдаться психотропное, нейротоксическое действие. Отравление нейролептиками происходит при передозировке, злоупотреблении и повышенной чувствительности организма к ним. Отравления тяжелой степени препаратами этой группы могут привести к летальному исходу [8].

Таким образом, несмотря на то, что сульпирид, по сравнению с другими психотропными средствами, отличается низкой токсичностью и отсутствием высокого уровня побочных эффектов [9], многократное и длительное воздействие данного вещества может быть причиной интоксикации, особенно в условиях его химико-фармацевтического производства. Схема получения сульпирида включает в себя 4 стадии. Концентрации химических веществ в воздухе рабочей зоны могут значительно возрастать при нарушении герметичности аппаратуры, технологических отборах проб, аварийных ситуациях [10]. Наиболее неблагоприятные условия труда при

Корреспонденцию адресовать:

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

производстве сульфарида складываются на стадии фильтрации и сушки субстанции, где происходит интенсивное поступление аэрозоля в воздух рабочей зоны. При этом начальные стадии развития хронической интоксикации и ранние метаболические изменения крови сложно диагностировать как патологические.

В связи с этим, **целью работы** явилось экспериментальное изучение риска интоксикации при различных формах поступления сульфарида в организм.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен комплекс токсикологических и биохимических исследований. Токсические свойства сульфарида изучали в опытах на крысах, мышах, морских свинках, кроликах и собаках, прошедших карантин и содержащихся в стандартных условиях вивария. В опытах моделировали различные режимы и способы воздействия (однократный ингаляционный, подострый внутрижелудочный, подострый внутримышечный, хронический внутрижелудочный). Эксперименты и выведение животных из них проводились в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Постановка опытов, питание и содержание животных соответствовали требованиям МУГН I.I.726-98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов». Забор крови осуществляли: у мышей после декапитации; у крыс – из хвостовой вены; у собак – из бедренной; у кроликов – из краевой вены уха. Для сбора проб суточной мочи крыс помещали в обменные клетки, животным давали 3 % водную нагрузку.

Анализировались следующие показатели: в плазме крови – активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), содержание общего белка, мочевины, холестерина, ионов хлора; в моче – общее содержание белка. Использовали спектрофотометрический метод с тест-наборами «Вектор-Бест». Унифицированным методом проводили тимоловую пробу. Содержание ионов натрия и калия в сыворотке определяли методом пламенной фотометрии, ионов хлора в сыворотке и моче – методом титрования. Гистологическим

исследованиям подвергались органы и ткани экспериментальных животных: головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, желудок, поджелудочная железа, щитовидная железа. Кусочки фиксировали 12 % нейтральным формалином и проводили в парафине. Готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Гистологические препараты исследовали методом световой микроскопии на «Nicon Eclipse E 200» с передачей цифрового изображения на монитор и обработкой с помощью программы «BioVision 4.0».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ «Statistic for Windows 10.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среднесмертельная доза (ЛД₅₀) сульфарида при введении в желудок в виде масляной суспензии для крыс и мышей-самцов составляет соответственно 7200 (580648928) и 3400 (259544484) мг/кг, для крыс и мышей-самок – 6000 ± 1020 и 2300 мг/кг (метод Литчфилда и Уилкоксона и метод Deichmann и LeBlanc), что позволило, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, отнести сульфарида к веществам III-IV классов опасности (умеренно опасные и малоопасные).

ЛД₅₀ при внутрибрюшинном введении для крыс-самцов равна 220 мг/кг, для крыс-самок – 150 мг/кг (малотоксично по классификации К.К. Сидорова, 1973). Значительных различий в видовой и половой чувствительности животных к сульфариду не выявлено: коэффициент видовых различий (КВР) составил 2,1-2,6; коэффициент половой чувствительности (КПЧ) – 1,2-1,5, что составляет менее трех единиц.

Развитие признаков интоксикации и динамику выживаемости наблюдали по клинической картине отравления, которая характеризовалась малоподвижностью животных, редким затрудненным дыханием, клоническими судорогами.

Гибель мышей при внутрижелудочном введении наступала в течение 1 суток, у крыс клинические проявления острого отравления при внутрижелудочном введении развивались медленнее и гибель наступала в течение 1-7 суток, тогда как при внутрибрюшинном крысы погибали через 20-40 минут после введения вещества.

Сведения об авторах:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ; доцент кафедры естественнонаучных дисциплин, Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

КОРСАКОВА Татьяна Георгиевна, канд. биол. наук, ведущ. науч. сотрудник, лаборатория экологии человека и гигиены окружающей среды, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

ЛОГУНОВА Татьяна Дмитриевна, ст. науч. сотрудник, научно-организационный и учебный отдел, ФГБНУ НИИ КППГЗ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: logunovatd@gmail.com

При внесении в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг порошка сульфпирида отмечено небольшое слезотечение и слабая гиперемия слизистой, проходящие через 2-3 часа. Двадцатикратное 4-часовое нанесение 30-процентной мази вещества на вазелиновой основе на кожу морских свинок и хвосты крыс не вызывало местного раздражающего действия; не выявлено симптомов интоксикации, гибель животных не наблюдалась. В опытах на морских свинках, проведенных методом многократных эпикутанных аппликаций, аллергенного действия сульфпирида не выявлено.

Количественные и качественные параметры способности веществ к материальной и функциональной кумуляции в организме определяли методом Р.К. Лима (Lim et al., 1961) с последующим вычислением коэффициента кумуляции ($K_{\text{кум}}$) [11]. Эксперимент показал, что сульфпирид обладает выраженной способностью к кумуляции — коэффициент кумуляции ($K_{\text{кум}}$) равен 2,9. При определении кумулятивных свойств методом Ю.С. Когана (введение $1/10$ ЛД₅₀), введение суммарной дозы, равной 3,8 ЛД₅₀, гибели крыс не вызывало.

Для токсико-гигиенического исследования промышленных химических соединений обязательным является этап выявления хронического действия и получение данных о функциональной целостности различных органических систем. Необходимо было подострого и хронического эксперимента определялась отсутствием сведений о биохимических и морфологических аспектах отравления.

Внутрижелудочное введение сульфпирида в эксперименте показало отсутствие различий в концентрации общего белка и холестерина в сыворотке крови по сравнению с контролем, что говорит о сохранении синтетических функций печени. Содержание белка в сыворотке не отличалось от контрольных значений при всех способах затравки (табл.).

При этом тимоловая проба (фактор присутствия в крови денатурированных белков) оказалась увеличенной в 1,7 раза в сыворотке крови животных, получавших сульфпирид. Явления диспротеинемии, коррелирующие с полуторакратным увеличением уровня мочевины, отражали, скорее, не доминирование катаболических процессов в печени, а роль альбуминов в детоксикационной цепи, обеспечивающей связывание и перенос ксенобиотиков. Изменение активности трансаминаз является высокоспецифичным маркером функционального состояния печени. Введение сульфпирида в организм всеми избранными способами вызывало стойкое

достоверное снижение активности АЛАТ в сыворотке крови: на 20 % при подостром внутрижелудочном и внутримышечном отравлении и на 30 % при хронической внутрижелудочной затравке. При этом активность АсАТ была повышена на 45 % при внутримышечном введении кроликам в течение месяца и при хроническом внутрижелудочном поступлении сульфпирида в организм собак. Рассогласованность между активностью аминотрансфераз при интоксикациях, не вызывающих массового цитолиза гепатоцитов, в большей степени отражает состояние проницаемости мембран клеток, чем функциональное состояние органа в целом [12].

Результаты исследования мочи животных опытных групп свидетельствуют о влиянии сульфпирида на функциональное состояние почек животных. Отмечено уменьшение спонтанного диуреза и содержания ионов хлора в моче в 2 раза при повышении общего содержания белка. Увеличение белка в моче относится к числу важных диагностических признаков патологии почек [13]. Проницаемость гломерулярного фильтра для белков очень мала, а возможности их реабсорбции в проксимальном канальце велики. Поэтому уменьшение объема мочеобразования параллельно с повышением выведения белка в 2 раза представляет безусловный интерес для диагностирования отравления организма сульфпиридом. В сыворотке крови также наблюдались нарушения ионного состава: достоверно снижено содержание ионов хлора, натрия, калия на 10-20 %. Почечный механизм регуляции натрия и калия — самый важный фактор в поддержании их концентрации в плазме. Даже небольшие сдвиги уровня ионов в сыворотке являются признаками снижения клубочковой фильтрации [14].

При исследовании периферической крови у крыс в процессе затравки выявлены признаки токсического эритроцитоза — увеличение количества эритроцитов и повышение уровня гемоглобина.

Гистологические исследования токсического действия при внутрижелудочном введении сульфпирида показали органоспецифические изменения разной степени выраженности. На срезах ткани печени наблюдалось наличие гепатоцитов с резко выраженными дистрофическими изменениями различной степени: зернистыми и баллонными, с оптически пустой расширенной цитоплазмой. На отдельных участках в ткани выявлены четкие признаки пролиферации клеток ретикуло-гистиоцитарной системы (клетки Купфера) как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма на действие токсиканта.

Information about authors:

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

KORSAKOVA T.G., candidate of biology sciences, lead researcher, laboratory for human ecology and environmental hygiene, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ecologia_nie@mail.ru

LOGUNOVA Tatyana Dmitrievna, senior researcher, scientific-organizational and training department, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, Russia. E-mail: logunovatd@gmail.com

Таблица
Биохимические показатели сыворотки крови и мочи крыс при различных видах затравки сульпиридом, M ± m
Table

Biochemical indices of rat blood serum and urine with various priming types with sulphiride, M ± m

Показатель	Группа животных (n = 10)	Подострое внутрижелудочное введение, 720 мг/кг, крысы	Подострое внутримышечное введение, 50 мг/кг, кролики	Хроническое внутримышечное введение, 50 мг/кг, собаки
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,83 ± 0,05	0,42 ± 0,03**	0,66 ± 0,05**
	контроль	0,83 ± 0,03	0,29 ± 0,03	0,45 ± 0,03
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	опыт	0,43 ± 0,03**	0,23 ± 0,01*	0,25 ± 0,02**
	контроль	0,55 ± 0,03	0,29 ± 0,02	0,36 ± 0,03
Белок, г/л	опыт	79,4 ± 1,54	57,0 ± 2,46	67,4 ± 2,44
	контроль	75,7 ± 1,64	59,44 ± 2,88	67,8 ± 2,49
Тимоловая проба	опыт	-	2,74 ± 0,31**	3,3 ± 0,30*
	контроль	-	1,64 ± 0,09	2,17 ± 0,17
Холестерин, ммоль/л	опыт	2,35 ± 0,15	1,64 ± 0,11	2,67 ± 0,18*
	контроль	2,10 ± 0,18	1,71 ± 0,13	3,23 ± 0,10
Мочевина, ммоль/л	опыт	5,17 ± 0,32**	2,91 ± 0,21*	2,54 ± 0,17
	контроль	3,8 ± 0,25	2,17 ± 0,25	2,35 ± 0,32
Концентрация ионов хлора в сыворотке, моль/л	опыт	101,7 ± 0,35**	95,6 ± 1,37*	99,5 ± 1,49
	контроль	105,9 ± 0,75	100,5 ± 1,17	102,0 ± 1,12
Концентрация ионов натрия в сыворотке, моль/л	опыт	142,5 ± 1,12	146,1 ± 1,3	139,5 ± 0,67*
	контроль	142,3 ± 1,68	145,5 ± 1,1	146 ± 2,89
Концентрация ионов калия в сыворотке, моль/л	опыт	4,3 ± 0,074	3,98 ± 0,02*	3,9 ± 0,03*
	контроль	4,1 ± 0,070	4,23 ± 0,08	4,2 ± 0,10
Концентрация ионов хлора в моче, моль/л	опыт	34,8 ± 8,82	-	-
	контроль	40,9 ± 6,71	-	-
Общее содержание ионов хлора в моче, моль/л	опыт	0,041 ± 0,01*	-	-
	контроль	0,100 ± 0,02	-	-
Концентрация белка в моче, г/л	опыт	0,808 ± 0,19*	-	-
	контроль	0,378 ± 0,07	-	-

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

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

В почках животных изменения развивались по типу мезангиального гломерулонефрита: отмечалась выраженная пролиферация клеток мезангиума, в некоторых клетках – увеличенные гиперхромные ядра. Канальцы с признаками некротических изменений – набухший нефроэпителий, на отдельных участках отсутствуют ядра в клетках, цитоплазма гомогенизирована. Между канальцами в строме – резко выраженное полнокровие с перивазальными кровоизлияниями.

В тканях головного мозга обнаружены диффузно-дистрофические изменения нейронов (нейронофагия), зональное выпадение отдельных нейронов, глиальные рубцы, гиперхроматоз части нейронов и рексис отдельных клеток. Выявлены признаки периваскулярного и перицеллюлярного отека.

В сердце крыс, затравленных сульпиридом, прослеживались дистрофические изменения различной степени выраженности. В периваскулярных пространствах крупных сосудов мышечного типа отмечается наличие тонких коллагеновых волокон с формированием слабо выраженного сетчатого кардиосклероза.

В ткани поджелудочной железы отмечена субатрофия и атрофия паренхиматозных элементов. В толще ткани прослеживалось наличие очаговых

лимфоцитарных инфильтратов с формированием структур по типу лимфоидных фолликулов.

В микроскопическом строении остальных изученных органов патологических изменений не выявлено.

Изучение способности сульпирида вызывать повреждения наследственного аппарата клеток проведено в дозе 2 г/кг при использовании методов учета частоты доминантных летальных мутаций в зародышевых клетках крыс [15]. Оценка данных эксперимента свидетельствует об отсутствии повреждающего действия на семенники и сперматозоиды при пероральном воздействии препарата. Ни на одной из стадий сперматогенеза не обнаружено признаков увеличения постимплантационной гибели эмбрионов. Таким образом, установлено, что сульпирид в дозе 2 г/кг не обладает эмбриотоксическим и мутагенным действием.

На линейных мышцах Balb/c и C57BL при однократном внутримышечном введении изучали влияние на гуморальный и клеточный иммунные ответы. Сульпирид вводили в дозах 1 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (1/10 от ЛД₅₀ для мышей). Результаты исследований показали, что сульпирид не оказывает иммунотоксического влияния на клеточный и гуморальный иммунные ответы.

Таким образом, в ходе эксперимента выяснено, что при длительном поступлении сульпирида в организм возможен риск его токсического действия. Данные эксперимента выявили политропный характер ответа на подострое внутрижелудочное поступление сульпирида в организм экспериментальных животных. Патоморфологические исследования диагностируют возможность возникновения клинически значимых необратимых поражений гепаторенальной системы, ткани головного мозга.

Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия установлен на уровне $63,5 \text{ мг/м}^3$ по достоверному снижению ректальной температуры, урежению частоты дыхания, увеличению количества лейкоцитов в периферической крови и спонтанного диуреза [16].

Среднее значение ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) сульпирида, рассчитанное по уравнениям, рекомендованным МУ ГН 1.1.726-98, с учетом LD_{50} , $K_{жум}$, Lim_{ac} и суточных терапевтических доз равно $0,86 \text{ мг/м}^3$.

ВЫВОДЫ

Результаты экспериментальных исследований позволяют отнести сульпирид к умеренно опасным и малоопасным веществам (III-IV классы опасности) с отсутствием достоверно значимых различий в

параметрах видовой и половой чувствительности. Изученное вещество не обладает раздражающим действием на кожные покровы, не является промышленным аллергеном, но обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаз. У сульпирида не обнаружено иммунотоксического, мутагенного и эмбриотоксического действия. Препарат обладает выраженной способностью к кумуляции.

Подострое внутрижелудочное поступление в организм вызывает выраженное поражение гепаторенальной системы и ткани головного мозга, характерное для хронических интоксикаций. Порог острого ингаляционного действия (Lim_{ac}) находится на уровне $63,5 \text{ мг/м}^3$.

Проведенные токсико-гигиенические исследования позволили рассчитать и предложить величину ориентировочного безопасного уровня воздействия в воздухе рабочей зоны на уровне $0,5 \text{ мг/м}^3$. Соблюдение указанных нормативов на производстве способно обеспечить минимизацию риска для здоровья работающих.

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:

1. Rakhmanin YuA. Actualization of methodological problems of reclamation of chemical pollutions on the environment. *Hygiene and sanitation*. 2016; 95(8): 701-707. Russian (Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 8. С. 701-707.)
2. Kulkarni R, Mitkari U, Achaiah G, Laufer S, Bikshapti DVRN, Chandrashekaretal VM, et al. Substituted benzamides from anti-inflammatory and p38 kinase inhibitors to antitubercular activity: design, synthesis and screening. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018; 18(17): 1486-1497. DOI: 10.2174/1389557517666170707105416
3. Kalinin VV. Paradoxes of eglonil – an atypical neuroleptic of bipolar action. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2001; 3(6): 207-210. Russian (Калинин В.В. Парадоксы эглонила – атипичного нейролептика биполярного действия // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Т. 3, № 6. С. 207-210.)
4. Kolyutskaya EV. Role of sulphiride in the treatment of somatoform disorders. *Medical Council*. 2017; (17): 20-24. Russian (Колюцкая Е.В. Роль сульпирида в лечении соматоформных расстройств // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 20-24.)
5. Vykov YuV, Bekker RA. Effectiveness of an atypical antipsychotic sulphiride in the therapy of various anxiety disorders and anxiety symptoms present in other disorders (a review of the literature). *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2016; 18(5): 25-33. Russian (Быков Ю.В., Беккер Р.А. Сульпирид в терапии тревожных расстройств и тревожной симптоматики в рамках иных расстройств (обзор литературы) // Психиатрия и психофармакотерапия. 2016. Т. 18, № 5. С. 25-33.)
6. Drobizhev MYu. Sulpiride: the mechanism of action and clinical use. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2004; 6(4): 173-179. Russian (Дробижев М.Ю. Сульпирид: механизм действия и возможности клинического использования // Психиатрия и психофармакотерапия. 2004. Т. 6, № 4. С. 173-179.)
7. Belova EV. The effectiveness of sulphiride in the treatment of patients with erosions and ulcers of the stomach and duodenum. *Clinical medicine*. 2007; 85(7): 70-73. Russian (Белова Е.В. Эффективность применения сульпирида в лечении больных с эрозиями и язвами желудка и двенадцатиперстной кишки // Клиническая медицина. 2007. Т. 85, № 7. С. 70-73.)
8. Kalyokin RA, Salomatin EM, Kalyokina VA. Toxicological characteristic of neuroleptics, substituted benzamides. *Forensic and medical examination*. 2007; (6): 31-34. Russian (Калекин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А. Токсикологическая

- характеристика нейролептиков – замещенных бензамидов //Судебно-медицинская экспертиза. 2007. № 6. С. 31-34.)
9. Gor'kov VA, Oleychik IV, Rayushkin VA, Churilin YuYu. Atypical antipsychotics of the benzamide group. *Pharmateca*. 2000; (2): 19-24. Russian (Горьков В.А., Олейчик И.В., Раюшкин В.А., Чурилин Ю.Ю. Атипичные нейролептики группы бензамидов //Фарматека. 2000. № 2. С. 19-24.)
 10. Gorokhova LG, Ulanova EV, Shavtsova GM, Erdeeva SV, Blazhina ON. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Occupational medicine and industrial ecology*. 2018; (6): 38-42. Russian (Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли //Медицина труда и промышленная экология. 2018; (6): 38-42.)
 11. Shtabsky BM. The doctrine of cumulation and its application in preventive toxicology (Part 3. Experimental data and discussion). *Actual problems of transport medicine*. 2014; (1): 7-20. Russian (Штабский Б.М. Учение о кумуляции и его применение в профилактической токсикологии (Часть 3. Экспериментальные данные и их обсуждение) // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2014. № 1. С. 7-20.)
 12. Gorokhova LG, Martynova NA. Evaluation of functional metabolic and morphological changes in the body during intoxication with sulphiride. In: *Ecology and public health : the materials of the All-Russian scientific and practical conference of young scientists*. Irkutsk, 2015. P. 183-189. Russian (Горохова Л.Г., Мартынова Н.А. Оценка функционально-метаболических и морфологических изменений в организме при интоксикации сульпиридом //Экология и здоровье населения: матер. Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых. Иркутск, 2015. С. 183-189.)
 13. Mukhin NA, Natochin YuV. Introduction to nephrology. М.: GEOTAR-Media Publ., 2007. Russian (Мухин Н.А., Наточин Ю.В. Введение в нефрологию. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.)
 14. Lu M, Giebisch G, Wang W. Nitric oxide links the apical Na⁺ transport to the basolateral K⁺ conductance in the rat cortical collecting duct. *J. Gen. Physiol.* 1997; 110(6): 717-726.
 15. Beketova DD, Kryshen KL, Kastornova AE, Atsapkina AA, Makarova MN, Makarov VG. Mutagenic activity analysis. Dominant lethal assay in mammals. *International veterinary herald*. 2014; (3): 95-104. Russian (Бекетова Д.Д., Крышень К.Л., Касторнова А.Е., Ацапкина А.А., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Анализ мутагенной активности. Тест по учету доминантных летальных мутаций у млекопитающих //Международный вестник ветеринарии. 2014. № 3. С. 95-104.)
 16. Martynova NA, Gorokhova LG. Toxicity assessment of sulphiride as the basis of its hygienic standardization. *Hygiene and sanitation*. 2015; 94(1): 114-117. Russian (Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Оценка токсичности сульпирида как основа его гигиенического нормирования //Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 1. С. 114-117.)

