

## **ОБОСНОВАНИЕ КЛАССА ОПАСНОСТИ И ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ БЕТАГИСТИНА ДИГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРЫ**

*Гапанович В. Н., Власенко Е. К., Карпенко Е. А., Андреев С. В., Бердина Е. Л., Климович О. М., Мельник Д. К., Бартош М. А., Васильева Е. Н.*

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** Выполнена токсикологическая оценка фармацевтической субстанции бетагистина дигидрохлорид, позволившая установить параметры ее токсичности, особенности биологической активности, проявляющейся отсутствием сенсibilизирующего и кожно-раздражающего действий, слабыми кумулятивными и умеренными ирритативными свойствами на организм лабораторных животных. На основании установленных критериев вредного действия субстанции разработаны гигиенические нормативы содержания бетагистина дигидрохлорида в воздухе рабочей зоны и атмосферы, а также классы опасности вещества.

**Ключевые слова:** бетагистина дигидрохлорид, токсичность, опасность, воздух рабочей зоны, воздух атмосферный.

**Введение.** С целью обеспечения лекарственной безопасности страны и наполнения отечественного рынка высококачественными лекарственными препаратами (ЛП) с доказанной клинической эффективностью, снижения зависимости от их поставок по импорту фармацевтическая промышленность Республики Беларусь значительно расширяет ассортимент выпускаемой продукции, что обуславливает создание новых рабочих мест

с безопасными условиями труда работников отрасли.

Для организации фармацевтического производства в соответствии с требованиями GMP и обеспечения безопасных для персонала условий труда необходимо проведение всесторонней экспериментальной токсикологической оценки новых активных химических соединений (фармацевтических субстанций — ФС), с научным обоснованием их гигиенических нор-

мативов — предельно допустимых концентраций (ПДК) содержания ФС в воздухе рабочей зоны, а также прилегающих к производству территорий.

В действующем законодательстве нашей страны в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения гигиенический норматив ФС бетагистина дигидрохлорид (БГ) в воздухе рабочей зоны и атмосферы отсутствует. Необходимость гигиенического нормирования ФС обусловлена нахождением работающих в зоне воздействия вредного производственного фактора химического происхождения, а также проживанием населения в зоне возможного воздействия вредного химического фактора в составе выбросов предприятий, который способен оказывать неблагоприятное действие на здоровье человека при вдыхании и/или загрязнении кожных покровов. Для решения данной актуальной задачи по охране здоровья персонала фармацевтических производств государственным предприятием «НПЦ ЛОТИОС» разработаны ПДК ФС БГ в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе.

Существующая схема медико-биологических испытаний ЛП основана на результатах длительных наукоемких исследований и предусматривает поэтапную оценку их токсичности при различных путях и режимах воздействия на организм лабораторных животных [1]. Вместе с тем экспериментальные токсико-гигиенические исследования ФС БГ при ингаляционном поступлении в организм до последнего времени в Беларуси проведены не были.

В доступной литературе сведения о биологических свойствах ФС БГ при ингаляционном поступлении практически отсутствуют, а именно: не представлены данные об уровне токсичности и опасности, о токсикодинамике и возможных механизмах токсического действия при указанном пути воздействия. Все изложенное выше свидетельствует об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке степени токсичности и опасности ФС БГ, выявления лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и разработки нормати-

вов безопасного содержания в объектах среды обитания человека — воздухе рабочей зоны и атмосферы.

**Материалы и методы.** Объект исследований — субстанция бетагистина дигидрохлорид (Betahistinum, N-метил-2-(пиридин-2-ил)этанамин дигидрохлорид), формула  $C_8H_{14}Cl_2N_2$ , молекулярная масса 209,1 г/моль, CAS № 5579-84-0; внешний вид — белый или слегка желтоватый кристаллический порошок; растворимость — растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в изопропиловом спирте; температура плавления: 150–154 °С; преимущественное агрегатное состояние в воздухе — аэрозоль.

Экспериментальные исследования проведены на аутбредных мышах, белых крысах и кроликах с учетом требований Инструкции № 1.1.11-12-35-2004 [2]. Обращение с животными соответствовало этическим принципам Надлежащей лабораторной практики [1].

При проведении токсикологических исследований моделировали острые, субхронические и хронические формы отравлений. В острых опытах параметры токсикометрии субстанции определяли при однократном внутрижелудочном и ингаляционном путях (мыши — 2 ч, крысы — 4 ч) поступления в организм с последующим расчетом среднесмертельных доз  $LD_{50}$  и концентраций  $CL_{50}$  методом пробит-анализа.

Способность к кумуляции изучена в субхронических экспериментах на крысах при повторном внутрижелудочном (56 суток) введении.

Установление порога хронического действия ФС БГ проведено в эксперименте на крысах при ингаляционном воздействии в режиме 5 суток в неделю (ежедневно в течение 4 ч) в течение 120 суток.

Характер кожно-резорбтивного действия устанавливали при однократном нанесении исследуемой субстанции на кожу белых крыс на 4 ч.

Для оценки токсического действия ФС БГ использовали комплекс методов и методик с изучением морфофункциональных показателей организма (таблица 1).

Таблица 1 — Методы исследования токсических свойств ФС БГ

Методы	Показатель
Токсикологические	Острая, субхроническая и хроническая токсичность, местно-раздражающее, ирритативное, кожно-резорбтивное и сенсибилизирующее действие, масса тела, относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов

Окончание табл. 1

Методы	Показатель
Гематологические	Количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетке, гемоглобин, средний объем эритроцита, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкограмма, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (анализатор клеток крови Celltac MEK6550K, Nihon Kohden Co, Япония)
Биохимические	Аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинин, мочевины, общий холестерин, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин (автоматический биохимический анализатор марки А-25, BioSystems А25, Испания)
Гемостазиологические	Активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген (гемокоагулометр четырехканальный СТ 2410, SOLAR, Беларусь)
Общий анализ мочи	рН, удельный вес, глюкоза, общий белок, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота (экспресс-анализатор мочи АМ-2100, SOLAR, Беларусь)
Иммунологические	Сенсибилизирующая способность по тесту опухания лапы мыши (ТОЛМ)
Морфологические	Макроскопическое исследование и гистологический анализ внутренних органов

Полученные экспериментальные данные для оценки достоверности подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят  $p < 0,05$ .

Величины ПДК ФС МФ в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе рассчитаны в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3].

**Результаты и их обсуждение.** При однократном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии ФС БГ в опытах на белых мышах и крысах обоего пола установлены основные количественные параметры токсичности ( $LD_{50}$ ,  $LC_{50}$ ), которые не имеют

видовых (коэффициент видовой чувствительности КВЧ — менее 3,0) и гендерных различий и позволяют отнести субстанцию к 3 классу опасности (умеренно опасным) согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4] (таблица 2).

При однократном внесении 100 мкг исследуемой субстанции в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кроликов зарегистрированы признаки умеренного раздражения конъюнктивы, средний суммарный балл через час и 24 ч составил 4, что согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2] позволяет отнести ФС БГ к веществам 2-го класса выраженности раздражительного действия (умеренное раздражающее действие).

Таблица 2 — Параметры токсичности субстанции ФС БГ в острых опытах

Параметр токсико-метрии	Вид животных				КВЧ	
	Мыши-самцы	Мыши-самки	Крысы-самцы	Крысы-самки	Самцы	Самки
$LD_{50}$ , мг/кг	2750,31	2709,33	2997,93	3108,20	1,09	1,15
$LC_{50}$ , мг/м <sup>3</sup>	7000,00	6702,87	8000,00	8000,00	1,14	1,19

При однократном нанесении ФС БГ на выстриженный участок кожи спины (размером 4×4 см) самцов белых крыс в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> (320 мг/особь) не обнаружено проявлений раздражающих свойств (среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы — 0 баллов, отсутствие местно-раздражающего действия), согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2].

Исследование кожно-резорбтивных свойств ФС БГ после однократного эпикутанного воз-

действия в виде пастообразной массы (80 г исследуемой субстанции + 20 мл воды очищенной) в дозах 100 мг/кг, 500 мг/кг, 2500 мг/кг на выстриженный участок спины (4×5 см) белых крыс обоего пола не выявило внешних признаков раздражения (эритемы и отека), интоксикации и гибели животных, изменений динамики массы тела. При макроскопическом исследовании внутренних органов экспериментальных животных не обнаружено видимых патоморфологических изменений, также не

установлено различий в их ОКМ по сравнению с контрольной серией животных (интактные крысы). Эпикутанное воздействие ФС БГ не вызывало существенных сдвигов значений исследуемых клинико-лабораторных показателей, отмеченные колебания не выходили за пределы диапазона физиологической нормы для данного вида животных. В ходе исследования величина  $LD_{50cut}$  достигнута не была (более 2500 мг/кг), что соответствует 4 классу опасности (малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

Изучение сенсibiliзирующего действия ФС БГ на самцах белых мышей не выявило достоверных изменений среднегрупповых показателей ТОЛМ между животными опытной и контрольной серий, что свидетельствовало об отсутствии у нее сенсibiliзирующей способности.

Кумулятивные свойства изучены в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении ФС БГ в дозе 300 мг/кг ( $1/10 LD_{50}$ ) самцам и самкам крыс на протяжении 56 дней (дозомонотонный эксперимент по методу Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича [5]). По окончании эксперимента макроскопическое изучение внутренних органов животных опытной серии показало наличие у самок единичных случаев острой венозной гиперемии печени, вздутие петель тонкого кишечника, увеличение средостенного лимфоузла и солитарных фолликулов; у самцов — единичных случаев крупнокапельной жировой дистрофии печени. Изучение относительной массы внутренних органов крыс, получавших исследуемую субстанцию, выявило у самцов увеличение ОКМ надпочечников — на 17 %, у самок — сердца на 10 %, желудка на 9 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению со значениями данных показателей у интактных животных.

Анализ результатов цитогематологического анализа периферической крови самцов крыс опытной серии показал статистически достоверное увеличение процентного содержания гранулоцитов — на 8,54 % и среднего объема тромбоцитов на — 2,87 %; снижение процентного содержания моноцитов — на 29,84 %, гемоглобина — на 5,86 и гематокрита — на 3,98 % по сравнению с показателями, зарегистрированными в серии интактных животных. У самок крыс опытной серии отмечалось снижение процентного содержания моноцитов и эозинофилов в крови — на 11,32 и 31,39 % соответственно; также отмечено незначительное уменьшение значения показателей гематокрита, среднего объема эритроцитов, тромбоцитов и среднего содержания гемоглобина в эритро-

ците по отношению к значениям, полученным в контроле.

Биохимический анализ сыворотки крови крыс по окончании субхронического внутрижелудочного введения ФС БГ выявил достоверное снижение содержания мочевины у самцов и самок относительно значений, зарегистрированных у интактных животных, на 17,21 и 10,60 % соответственно. Также у самок данной серии было обнаружено снижение уровня глюкозы на 11,82 % ( $p < 0,05$ ), повышение содержания общего билирубина на 390,24 % ( $p < 0,05$ ) и холестерина на 25,38 % ( $p < 0,05$ ), по сравнению с значениями в контрольной серии.

Анализ состояния плазменного звена гемостаза самцов крыс, получавших исследуемую субстанцию, выявил достоверное снижение значений протромбинового времени (ПВ) на 7,37 %, увеличение концентрации фибриногена в крови на 26,27 %, а у самок — увеличение содержания фибриногена на 42,11 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значениями, зарегистрированными в серии интактных животных. Изученные показатели общего анализа мочи не претерпевали изменений.

Величина среднесмертельной дозы ФС БГ в субхроническом опыте при внутрижелудочном введении  $LD_{50subchr}$ , рассчитанная методом пробит-анализа, составляет 27667,80 мг/кг. Величина коэффициента кумуляции  $K_{cum}$  составляет 9,22 (слабые кумулятивные свойства,  $K_{cum} > 5,1$ , согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]).

При изучении хронической токсичности ФС БГ при ингаляционном воздействии в концентрациях 25, 75 и 250 мг/м<sup>3</sup> гибели самцов и самок крыс и признаков интоксикации не зарегистрировано. Макроскопическое изучение и анализ относительной массы внутренних органов показали отсутствие достоверных изменений при межсерийном сравнении. При микроскопическом исследовании внутренних органов (сердце, тимус, почки, легкие, селезенка, печень, надпочечники, головной мозг, желудок) патоморфологических изменений не выявлено. Также не было зафиксировано существенных сдвигов значений цитогематологических показателей периферической крови у самцов. При этом в крови самок при ингаляционном воздействии исследуемой субстанции в дозах 75 и 250 мг/м<sup>3</sup> обнаружено достоверное увеличение содержания эритроцитов — на 4,27 и 7,21 %, показателя гематокрита — на 4,86 и 6,65 % соответственно, а в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> — увеличение концентрации гемоглобина — на 5,25 %, по



сравнению со значениями данных показателей в серии интактных животных. Биохимический анализ сыворотки крови крыс-самцов выявил достоверное (по отношению к контролю) снижение уровней следующих показателей: при воздействии в дозе 25 мг/м<sup>3</sup> — концентрации креатинина на 18,31 %; общего белка на 13,43 %, мочевины на 19,24 %; 75 мг/м<sup>3</sup> — содержания общего белка на 11,24 %; мочевины — на 34,54 %; 250 мг/м<sup>3</sup> — концентрации мочевины — на 33,60 %. В сыворотке крови самок выявлено достоверное снижение: при ингаляционном поступлении ФС БГ в дозе 25 мг/м<sup>3</sup> — концентрации общего белка на 15,27 %, глюкозы на 19,40 %, холестерина на 23,80 %; в дозе 75 мг/м<sup>3</sup> — содержания общего белка — на 19,75 %, мочевины — на 33,75 %, глюкозы на — 19,40 %, холестерина — на 47,16 %; 250 мг/м<sup>3</sup> — концентрации мочевины на 165,52 %, холестерина — на 43,12 %, активности аланинаминотрансферазы на — 70,31 %, по сравнению с результатами, полученными в серии интактных животных. В ходе анализа показателей плазменного гемостаза и общего анализа мочи достоверных изменений по отношению к контролю не зарегистрировано.

В соответствии с поставленной целью проведено обоснование ПДК ФС БГ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе в соответствии с методическими подходами, изло-

женными в Инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3]. Величина ПДК рассчитана путем уменьшения порога хронического действия при ингаляционном пути воздействия на организм лабораторных животных ( $Lim_{chr}$ , мг/м<sup>3</sup>) на значение коэффициента запаса ( $K_{зап}$ ).

Величина  $Lim_{chr}$  ФС БГ в хроническом ингаляционном эксперименте на крысах составила 75,0 мг/м<sup>3</sup>, с учетом рассчитанного коэффициента запаса — 12, рекомендуется ПДК в воздухе рабочей зоны — 6,3 мг/м<sup>3</sup> (ПДК в.р.з., максимальная разовая — м.р.).

При обосновании ПДК ФС БГ в атмосферном воздухе использовали величину  $Lim_{chr}$  в условиях круглосуточного эксперимента, полученную на основании ПДК в.р.з. в соответствии с Инструкцией 1.1.11-12-206-2003 [3], значение которой составило 0,4 мг/м<sup>3</sup> или 400 мкг/м<sup>3</sup>. Таким образом, с учетом коэффициента запаса величина ПДК в атмосферном воздухе (среднесуточная — с.с.) составляет 0,0333 мг/м<sup>3</sup>, или 33,3 мкг/м<sup>3</sup>. Поскольку соотношение между максимально разовой (м.р.), среднесуточной (с.с.) и среднегодовой (с.г.) ПДК составляет 10:4:1, то ПДК м.р. = 82,5 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК с.г. = 8,3 мкг/м<sup>3</sup>.

Обоснование классов опасности ФС БГ проведено при помощи комплексной токсиколого-гигиенической оценки, основные результаты которой представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Токсиколого-гигиенические критерии обоснования класса опасности ФС БГ

Показатель	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Средняя смертельная доза при введении в желудок, LD <sub>50</sub>	Мыши-самцы — 2750,31 мг/кг мыши-самки — 2709,33 мг/кг крысы-самцы — 2997,93 мг/кг крысы-самки — 3108,20 мг/кг	3-й класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу, LD <sub>50 cut</sub>	Превышает 2500 мг/кг (самцы и самки крыс)	4-й класс опасности (малоопасные), согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная концентрация в воздухе, CL <sub>50</sub>	Мыши-самцы — 7000,00 мг/м <sup>3</sup> мыши-самки — 6702,87 мг/м <sup>3</sup> крысы-самцы — 8000,00 мг/м <sup>3</sup> крысы-самки — 8000,00 мг/м <sup>3</sup>	3-й класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ)	1,15 (в/ж) 1,19 (инг.) (самки, крысы/мыши)	Видовая резистентность не выражена (<3), I ранг КВЧ, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Гендерная чувствительность	Увеличение смертности особей одного пола на 20 % не зарегистрировано (в/ж, инг.)	Гендерная чувствительность не выражена согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Раздражающее действие на кожу при однократном воздействии	Признаков раздражающего действия (эритема, отек) не отмечено, I <sub>cut</sub> = 0 баллов (в эксперименте на крысах)	Отсутствие раздражающего действия — 0 класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]

Окончание табл. 3

Показатель	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаза при однократном воздействии	Отмечены умеренный отек век, минимальное количество жидкости в углу глаза, сосуды инъецированы (в эксперименте на кроликах)	Умеренное раздражающее действие — 2-й класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Сенсибилизирующая способность	Не выявлена (ТОЛМ)	Отсутствие аллергенной активности, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Кумулятивные свойства, $K_{cum}$	$K_{cum} = 9,22$ (крысы, в/ж, метод Ю. С. Кагана и В. В. Станкевича)	Слабые кумулятивные свойства, $K_{cum} > 5,1$ согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
ПДК в воздухе рабочей зоны	м.р. — $6,3 \text{ мг/м}^3$ (коэффициент запаса $K_3=12$ )	3-й класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
ПДК в атмосферном воздухе	м.р. — $82,5 \text{ мкг/м}^3$ , с.с. — $33,3 \text{ мкг/м}^3$ , с.г. — $8,3 \text{ мкг/м}^3$ (коэффициент запаса $K_3=12$ )	3-й класс опасности, умеренно опасные, согласно Приложения № 2 к пост. МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174

Таким образом, для ФС БГ установлен 3-й класс опасности (умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76) для воздуха рабочей зоны (лимитирующие критерии — параметры острой токсичности и величина ПДК) и 3-й класс опасности (умеренно опасные, Приложение № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174) для атмосферного воздуха (лимитирующие критерии — параметры острой токсичности и величина ПДК в.р.з.).

**Заключение.** В ходе комплексных экспериментальных токсикологических исследований ФС БГ получены новые данные по параметрам ее токсикометрии, критериям токсичности и опасности, на основании которых проведено обоснование ПДК и классов опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

Основные выводы работы:

1. Субстанция бетагистина дигидрохлорид по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения и ингаляционного воздействия в эксперименте на белых мышах и крысах обоего пола отнесена к умеренно опасным соединениям (3-й класс опасности), не проявляет половой и видовой резистентности, не обладает сенсибилизирующей способностью по тесту опухания лапы мыши, не способна к индукции раздражения при однократном контакте с неповрежденными кожными покровами крыс и слизистыми оболочками глаз кроликов, не представляет опасности острых эпикутанных отравлений.

2. Изучение субхронической токсичности при повторном ингаляционном воздействии на самцах и самках белых крыс показало отсутствие гибели животных и проявлений признаков интоксикации, негативных изменений в приросте массы тела, макро- и микроскопическом строении основных органов жизнеобеспечения и их относительной массы, а также достоверных отклонений в значениях регистрируемых клинико-лабораторных показателей по сравнению с контролем, что характеризует исследуемую субстанцию как вещество со слабыми кумулятивными свойствами (величина коэффициента кумуляции составляет 9,22).

Величина порога хронического ингаляционного действия в эксперименте на крысах составила  $75 \text{ мг/м}^3$  (продолжительность 120 суток в режиме 5 дней в неделю) согласно установленным изменениям значений ряда регистрируемых цитогематологических показателей периферической крови. С учетом коэффициента запаса величина ПДК в воздухе рабочей зоны составила  $6,3 \text{ мг/м}^3$  (максимальная разовая), при этом для исследуемой субстанции установлен 3-й класс опасности (умеренно опасные). ПДК ФС бетагистина дигидрохлорид в атмосферном воздухе составляют: максимальная разовая —  $82,5 \text{ мкг/м}^3$ , средне-суточная —  $33,3 \text{ мкг/м}^3$ , среднегодовая —  $8,3 \text{ мкг/м}^3$ , при этом для воздуха атмосферы установлен 3-й класс опасности (умеренно опасные).



### Список цитированных источников

1. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008 : утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 28.03.2008 № 56. — Введ. 01.05.2008. — Минск, 2008. — 35 с.
2. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция № 1.1.11-12-35-2004 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. — Минск, 2004. — 43 с.
3. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов : инструкция 1.1.11-12-206-2003 : утв. постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 30 декабря 2003 г. № 206 // Коммунал. гигиена : сб. норм. док. / РЦГЭиОЗ. — Минск, 2003. — Ч. 2. — С. 13–63.
4. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности : ГОСТ 12.1.007-76. — Введ. 01.01.1977. — Минск : Белорус. ин-т стандартизации и сертификации, 2008. — 8 с.
5. Каган, Ю. С. Коэффициент кумуляции как количественный критерий / Ю. С. Каган, В. В. Станкевич // Актуальные вопросы гигиены труда, промышленной токсикологии и профессиональной патологии в нефтяной и нефтехимической промышленности : сб. науч. тр. — Уфа, 1964. — С. 48–49.

## Justification of the class of hazard and threshold limit value of the active ingredient betahistine dihydrochloride in the air of the working area and atmosphere

*Gapanovich V. N., Vlasenko E. K., Karpenko E. A., Andreev S. V., Berdina E. L., Klimovich O. M., Melnik D. K., Bartosh M. A., Vasilyeva E. N.,*

*Republican Unitary Enterprise “LOTIOS Scientific and Practical Center”, Minsk, Republic of Belarus*

A toxicological assessment of the active ingredient betahistine dihydrochloride was performed, which made it possible to establish the parameters of toxicometry, the features of the biological activity, manifested by the absence of sensitizing and skin-irritating effects, weak cumulative and moderate irritative properties on the body of laboratory animals. Based on the established criteria for the harmful effect of the substance, hygienic regulations for the content of betahistine dihydrochloride in the air of the working area and atmosphere, as well as hazard classes of the substance, have been developed.

**Keywords:** betahistine dihydrochloride, toxicity, hazard, work area air, atmospheric air.

*Поступила 21.07.2022*