

Е. И. Крат

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВАРФАРИНА НАТРИЯ, РАЗРАБОТКА И ОБОСНОВАНИЕ ГИГИЕНИЧЕСКИХ НОРМАТИВОВ ДЛЯ ВАРФАРИНА НАТРИЯ В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ

Научный руководитель: магистр. мед. наук, ассист. П. Н. Лепешко

Кафедра гигиены труда,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

***Резюме.** Проведен сбор, анализ по физико-химическим, биологическим свойствам и токсиколого-гигиеническим характеристикам варфарина натрия. Проведен информационный поиск установленных гигиенических регламентов в воздухе рабочей зоны варфарина натрия. Выполнены исследования по научному обоснованию величины ПДК и класса опасности варфарина натрия.*

***Ключевые слова:** варфарин токсикология опасность исследования эксперимент.*

***Resume.** It was done analysis and created a database on physico-chemical, biological properties and Toxicological-hygienic characteristics of warfarin sodium. Conducted information search established hygienic standards in the air of working zone of warfarin sodium. Investigations on the scientific substantiation of the value of the MPC and the class of danger of warfarin sodium.*

***Keywords:** warfarin toxicology hazard research experimenttext.*

Актуальность. Варфарин применяется для лечения и профилактики тромбозов и эмболии кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии. Однако данное вещество относится к высокотоксичным. Требуется дальнейшее изучение его воздействия на организм и нормирования содержания варфарина натрия в воздухе.

Цель: научное обоснование предельно-допустимых концентраций и разработка методик контроля в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе варфарина натрия методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Задачи:

1. провести анализ литературных данных о токсикологических и фармакологических характеристиках лекарственного средства варфарин натрия;
2. изучить параметры острой токсичности лекарственного средства варфарин натрия на двух видах лабораторных животных при разных путях введения;
3. изучить в хроническом эксперименте на лабораторных животных особенности биологического действия лекарственного средства варфарин натрия;
4. обосновать предельно-допустимую концентрацию в воздухе рабочей зоны лекарственного средства варфарин натрия с учетом литературных данных, а так же результатов собственных исследований.

Материал и методы. Токсикологические, клинко-биохимические, иммунологические, статистические, физико-химические.

Результаты и их обсуждение. Эксперименты проводились на 2 видах лабораторных животных (самцы и самки белых мышей и белых крыс). При изучении параметров острой токсичности при однократном поступлении в желудок и брюшную полость крыс выявлено:

1. DL_{50} крысы в/ж – $8,66 \pm 0,59$ мг/кг; относится к первому классу опасности (чрезвычайно опасные вещества) для белых крыс по ГОСТ 12.1.007-76
2. DL_{50} крысы в/бр – $16,41 \pm 6,67$ мг/кг; относится к третьему классу токсичности (умеренно токсичные вещества) по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика»
3. DL_{50} мыши в/ж – $514,39 \pm 87,63$ мг/кг;
4. DL_{50} мыши в/бр – $305,64 \pm 44,83$ мг/кг.
5. Белые крысы являются более чувствительным видом лабораторных животных.

При изучении параметров острой токсичности при однократном ингаляционном поступлении белым крысам установлено что CL_{50} крысы - $208,76 \pm 59,9$ мг/м³ относится к I классу опасности (чрезвычайно опасные вещества). Порог острого действия при однократном ингаляционном поступлении варфарина натрия белым крысам по показателю времени свертываемости крови составил 75 мг/м³. Зона острого действия 2,78- первый класс опасности (чрезвычайно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76.

В хроническом эксперименте через 2 месяца ингаляционного поступления у белых крыс изменились такие показатели как: цветной показатель крови (анемия), гематокрит, объем эритроцита, увеличилось содержание нейтрофилов и моноцитов, снизилось количество лимфоцитов, увеличился диурез и рН мочи (почечная недостаточность), снизилось содержание в моче креатинина; увеличилось содержание АСТ в крови, снизилось содержание липидов; также снизились относительные коэффициенты массы печени, сердца и селезенки. Колебания изменившихся показателей выходили за пределы колебаний физиологических норм лабораторных животных. Таким

образом варфарин натрия способен вызывать анемические реакции и моноцитопению. Также данная фармакологическая субстанция влияет на работу почек лабораторных животных. Порог хронического действия варфарина натрия при ежедневном интраназальном введении для белых крыс составил менее $0,005 \text{ мг/м}^3$. Рассчитан коэффициент запаса- 17.

По результатам проведенных исследований обоснована ПДК варфарина натрия в воздухе рабочей зоны без числового значения с обозначением «+++» – должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей при обязательном контроле воздуха рабочей зоны на уровне чувствительности не менее $0,001 \text{ мг/м}^3$ с отметкой «а» (аэрозоль), 1 класс опасности; в атмосферном воздухе: максимально разовая – $0,1 \text{ мкг/м}^3$, среднесуточная – $0,04 \text{ мкг/м}^3$, среднегодовая – $0,01 \text{ мкг/м}^3$, 1 класс опасности.

Выводы:

- 1 Выполнены исследования по научному обоснованию величины ПДК в воздухе рабочей зоны.
- 2 Рассчитан коэффициент запаса.
- 3 Установлен класс опасности варфарина натрия.

E. I. Krat

TOXICOLOGICAL-HYGIENIC ASSESSMENT OF WARFARIN SODIUM, DEVELOPMENT AND SUBSTANTIATION OF HYGIENIC STANDARDS FOR WARFARIN SODIUM IN THE AIR OF WORKING ZONE

Tutors: master of med. Sciences, assistant P. N. Lepescko

*Department of Preventive Medicine,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Freedman, M. D. (March 1992). Oral anticoagulants: pharmacodynamics, clinical indications and adverse effects /M. D. Freedman // J Clin Pharmacol. – 1992. – №32 (3). – P. 196–209. .
2. Whitlon D S, Sadowski J , Suttie J W (1978). «Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition». Biochemistry. – 1978. – №17 (8). – P. 1371–7.
3. Гигиенические нормативы 1.1.9-23-2002. Гигиенические критерии для обоснования необходимости разработки ПДК и ОБУВ (ОДУ) вредных веществ в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест, воде водных объектов: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 31.12.2002 // Сб. гигиенич. нормативов по разделу коммунальной гигиены. – Минск, 2004. – с. 3-12.
4. Инструкция 1.1.11-12-206-2003. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.12.2003 // Сб. санитарных Правил по коммунальной гигиене. – Минск, 2004. – ч 2. – с. 11–63.
5. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.
6. Экспериментальное обоснование и расчет ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны / Методические рекомендации. – Мн.: МЗ РБ, 2000. – № 118-00-10.
7. Этапы и критерии гигиенической регламентации вредных веществ в воздухе рабочей зоны / Методические указания. – МЗ РБ. – № 111-97-11.
8. Определение суммационно-порогового показателя при различных формах токсикологического эксперимента: метод. указания / С. 0В. Сперанский – Новосибирск, 1976.

9. Шумская, Н. И. К оценке функционального состояния почек у крыс при отравлении промышленными веществами / Н. И. Шумская // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М.: Медицина, 1966. – Вып. 8. – С.14–17.

10. ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности».