

*Лепешко П. Н.*

## ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЦИКЛОФОСФАМИДА

*Научный руководитель канд. мед. наук, доц. Семёнов И. П.*

*Кафедра гигиены труда*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Фармацевтическое направление, призванное обеспечить население страны своевременной и высококачественной медицинской помощью, является ответственным и важным разделом здравоохранения. В целом в Республике Беларусь ежегодно осваивается более 100 наименований новых лекарственных средств на всех предприятиях фармацевтической промышленности. В данной работе изучались токсикологические свойства фармацевтической субстанции циклофосфамид, которая используется для производства лекарственного средства.

**Цель:** научное обоснование предельно-допустимой концентрации в воздухе рабочей зоны циклофосфамида.

**Материалы и методы.** Токсиколого-гигиеническое изучение образца препарата выполнено в соответствии с инструкцией 1.1.11-12-35-2004. «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ» и инструкцией 1.1.11-12-206-2003. «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов» на лабораторных животных двух видов (нелинейные самки и самцы белых крыс, исходная масса 180–220 г.; нелинейные самки и самцы белых беспородных мышей, исходная масса 18-22 г.) с соблюдением принципов биоэтики.

**Результаты и их обсуждение.** Клиническая картина острого отравления циклофосфамидом у крыс и у мышей проявлялась в общей заторможенности и гиподинамии с последующим боковым положением и гибелью лабораторных животных. По результатам эксперимента были рассчитаны среднесмертельные дозы и концентрация, которые составили:  $DL_{50}$  крысы в/ж –  $214 \pm 24,8$  мг/кг;  $DL_{50}$  мыши в/ж –  $704,7 \pm 82,1$  мг/кг;  $DL_{50}$  крысы в/бр –  $173,6 \pm 32,4$  мг/кг;  $DL_{50}$  мыши в/бр –  $902,5 \pm 85,1$  мг/кг;  $CL_{50}$  –  $591,3 \pm 63,5$  мг/м<sup>3</sup>.

Таким образом, по параметрам острой токсичности, циклофосфамид относится ко 2 классу опасности (высокоопасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76 и первому классу токсичности (чрезвычайно токсично) по ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика».

Установление порога хронического действия проводилось на белых крысах путем ежедневного ингаляционного поступления методом интраназального введения лабораторным животным водного раствора циклофосфамида. Для оценки токсического действия циклофосфамида по окончании хронического эксперимента использовали комплекс физиологических, общеклинических, гематологических и биохимических методов и тестов.

Порог хронического действия циклофосфамида был установлен по содержанию креатинина в моче и липидов в сыворотке крови и составил ниже 0,01 мг/м<sup>3</sup>. Также была рассчитана зона хронического действия циклофосфамида, которая составила 25000, что позволяет отнести данную фармацевтическую субстанцию к первому классу опасности (чрезвычайно опасные вещества) по ГОСТ 12.1.007-76.

**Выводы.** Таким образом, учитывая рассчитанный коэффициент запаса, равный 12, канцерогенную активность (1 группа канцерогенов по классификации МАИР) и в соответствии с принципами гигиенического нормирования установлен ПДК циклофосфамида в воздухе рабочей зоны без числового значения с обозначением «<sup>2</sup>» – должен быть исключен контакт с органами дыхания и кожей при обязательном контроле воздуха рабочей зоны на уровне чувствительности не менее 0,001 мг/м<sup>3</sup> с отметкой «а» (аэрозоль), «К» канцероген, 1 класс опасности.