

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Мартынова Н.А.¹, Горохова Л.Г.^{1,2}, Штайгер В.А.¹**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНДОМЕТАЦИНА КАК ФАКТОРА РИСКА ЗДОРОВЬЮ РАБОТАЮЩИХ**¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;² Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк

Введение. Гигиеническое нормирование содержания вредных веществ в воздухе на основе экспериментально-го изучения их токсичности направлено на разработку и создание безопасных условий труда.

Материал и методы. Изучены токсические свойства индометацина в опытах на беспородных и линейных мышах, крысах, морских свинках и кроликах. Определены величина среднесмертельной дозы (DL_{50}) индометацина, порог однократного острого действия (Lim_{ac}); установлено раздражающее действие на кожу и слизистые, кумулятивная и аллергенная активность. При подостром поступлении в организм по результатам биохимических и гематологических исследований определены основные органы-мишени.

Результаты. DL_{50} для крыс-самцов, самок и мышей-самцов при введении в желудок, которая составляет 20, 15 и 25,6 мг/кг соответственно. Индометацин относится к веществам 2 класса опасности. DL_{50} при внутривентриальном введении для крыс составила 13,8 мг/кг, для морских свинок – 500 мг/кг. В опытах на морских свинках ulcerогенного эффекта не обнаружено. Местным раздражающим действием на кожу и слизистые оболочки глаз не обладает. Оказывает выраженное кожно-резорбтивное действие, вызывая ulcerогенный эффект и гибель животных после шести аппликаций. Сенсибилизирующего действия не выявлено. Обладает средней способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции равен 2,6. В подостром эксперименте отмечено снижение температуры тела и суммационно-порогового показателя, повышение вертикальной двигательной активности и порога болевой чувствительности. При исследовании сыворотки крови выявлено увеличение активности АсАт, повышение содержания хлоридов в сыворотке крови и снижение их в моче, в периферической крови – снижение числа эритроцитов и гемоглобина. При патоморфологическом исследовании отмечено увеличение коэффициентов массы печени и изъязвление желудка и кишечника. Порог острого ингаляционного действия 0,52 мг/м³.

Заключение. Рекомендована предельно допустимая концентрация индометацина в воздухе рабочей зоны 0,05 мг/м³ с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз», 1 класс опасности, аэрозоль.

Ключевые слова: индометацин; параметры токсикометрии; гастроэнтеропатия; гигиеническое нормирование.

Для цитирования: Мартынова Н.А., Горохова Л.Г., Штайгер В.А. Токсикологическая оценка индометацина как фактора риска здоровью работающих. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(5): 503-508. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-503-508>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, кандидат биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальных гигиенических исследований ФГБНУ «НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: ronomarikova@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.11.2018
Принята к печати 06.02.2019
Опубликована 06.2019

Martynova N.A.¹, Gorokhova L.G.^{1,2}, Shtayger V.A.¹**TOXICOLOGICAL EVALUATION OF INDOMETHACIN AS A RISK FACTOR FOR WORKERS' HEALTH**¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;²Novokuznetsk Institute (Branch) of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. The toxicity of indomethacin was studied for its hygienic regulation.

Material and methods. The toxic properties of indomethacin in the experiments on out-bred and linear mice, rats, Guinea pigs and rabbits contained in standard vivarium conditions and quarantined have been studied. In the experiments, various modes (single, repeated, chronic) and ways of exposure (intragastric, inhalation, epicutaneous) were modeled. The average lethal dose (LD_{50}) of Indomethacin and the threshold of a single acute action (Lim_{ac}) were determined; irritant effect on the skin and mucous membranes, cumulative and allergenic activity were revealed. In subacute and chronic intake to the body, the main target organs were determined on the basis of the results of biochemical and hematological studies.

Results. DL_{50} for male rats, females and male mice, when introduced into the stomach, were have been established to be 20, 15 and 25.6 mg/kg respectively. It refers to the substances of hazard class 2. DL_{50} in the intraperitoneal introduction for the rats accounted for 13.8 mg/kg, for Guinea pigs - 500 mg/kg. The clinical picture of acute poisoning in mice and rats was characterized by low mobility, decreasing breathing, ataxia, muscle relaxation, anorexia, diarrhea, ulceration with the perforation of the intestines, and the death on the 2-4th days after the poisoning. In the experiments on Guinea pigs, the ulcerogenic effect was not detected. Local irritant effect on the skin and mucous membranes of the eyes was not revealed. It has a marked skin-resorptive action causing ulcerogenic effect and the death of the animals after 6 applications. The introduction of verospiron to the rats in a dose of 25 mg/kg simultaneously with the application of indomethacin ointment on the skin prevented the ulcer development in the gastrointestinal tract and the death of the animals. No sensitizing effect was detected. It has an average cumulative ability: the cumulation coefficient amounted to 2.6. In a subacute experiment, there was a decrease in the body temperature and summation-threshold index, an increase in the vertical motor activity and a threshold of pain sensitivity. During the study of blood serum an increase in АсАт activity, a rise of chlorides in the blood serum and their decrease in the urine, and an increase

in the number of erythrocytes and hemoglobin in peripheral blood were revealed. In the pathomorphological study, there was an increase in the coefficients of liver mass and ulceration of the stomach and intestines. The threshold of acute inhalation action accounted for 0.52 mg/m³ (by the reduction of the summation-threshold index and the content of sodium and chlorides in the urine).

Conclusion. The maximum permissible concentration of indomethacin in the air of the working area was of 0.05 mg/m³ with the mark "special protection of the skin and eyes", hazard class 1, aerosol.

Key words: indomethacin; parameters of toxicometry; gastroenteropathy; hygienic regulation.

For citation: Martynova N.A., Gorokhova L.G., Shtaiger V.A. Toxicological evaluation of indomethacin as a risk factor for workers' health. *Gigiena i Sanitariia (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(5): 503-508. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-5-503-508>

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, MD, Ph.D., leading researcher of the Laboratory for experimental hygienic researches, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about the author: Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: 26 November 2018

Accepted: 06 February 2019

Published 06.2019

Введение

Сохранение и укрепление здоровья работающего населения России является приоритетной задачей медицины труда. В РФ, при средней численности около 45 млн работающих, во вредных условиях трудится 36,8% работающего населения (или 25 млн человек) [1]. Технологические процессы в промышленности, в том числе и в химико-фармацевтической, не всегда обеспечивают достижения допустимых уровней вредных производственных факторов на организм работающих [2, 3].

Одним из основных принципов охраны здоровья работающих в РФ является приоритет профилактики, которая реализуется путём разработки и первоочередного осуществления мероприятий, направленных на предупреждение, раннее выявление, снижение риска развития профессиональных заболеваний, причин и условий их возникновения [4, 5].

Профилактической основой безопасности вредных факторов производства является их гигиеническое регламентирование – разработка научно-обоснованных гигиенических нормативов (ПДК, ОБУВ). Соблюдение гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны гарантирует сохранение здоровья работающих и обеспечивает минимизацию риска их здоровью [6–8].

Индометацин является одним из наиболее активных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обладающих жаропонижающим, противовоспалительным и обезболивающим свойствами, и назначаемых, в основном, при заболеваниях опорно-двигательного аппарата [9, 10]. В последнее время область применения НПВП существенно расширилась, их стали применять не только в ревматологии, но и в кардиологии для профилактики развития тромбозов и раннего развития атеросклероза. Их применение целесообразно также в малой хирургии, в лечении мигрени, болезни Альцгеймера, в онкологии, в частности для профилактики рака толстого кишечника и др. [11]. В механизме действия индометацина существенную роль играет его ингибирующее влияние на синтез провоспалительных простагландинов за счёт снижения активности циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) [12]. Противовоспалительный эффект индометацина связан и с угнетением продукции АТФ, ограничивая энергетическое обеспечение воспалительного процесса [13, 14].

Сведения литературы о токсичности индометацина ограничены. С. Заркова и соавт. (1974) в опытах на крысах исследовали острую (11-дневную) токсичность индометацина в дозе 5 мг/кг и хроническую (3 и 6 мес) в дозах

0,5–2 мг/кг. Авторы отметили, что в группе животных, получавших индометацин в дозе 5 мг/кг, наблюдали образование язв с перфорацией кишечника. При дозе 2 мг/кг отмечали лишь десквамацию эпителия тонкого кишечника. Дозы 0,5–1 мг/кг не вызывали изменений.

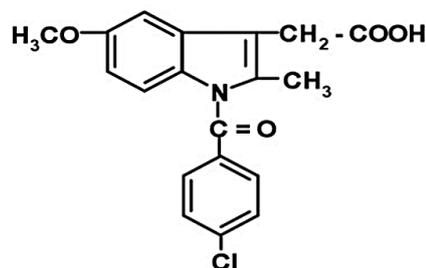
Подкожные инъекции индометацина в дозе 1 мг в день у 100% крыс вызывали образование язв в кишечнике и гибель части животных [15]. После однократного введения крысам внутрь индометацина в дозе 75 мг/кг у 21% животных появлялись участки некроза сосочков почек спустя 3 ч после введения препарата. Также отмечены желудочно-кишечные кровотечения, а в нескольких случаях и развитие язв [16]. При внутрижелудочном введении индометацина крысам в течение 21 дня (5–10 мг/кг) наблюдали гибель отдельных животных. У опытных животных отмечено снижение прироста массы тела, уменьшение гемоглобина, эритроцитов и увеличение гранулоцитов в периферической крови [17].

В литературе описаны случаи развития аллергических реакций при применении индометацина в виде эритемных и эрозивных высыпаний [18]. Тератогенного эффекта у индометацина не было обнаружено [19].

Цель работы – изучение токсических свойств индометацина с целью его гигиенического нормирования в воздухе рабочей зоны.

Материал и методы

Индометацин представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Он слабо растворим в этаноле, хлороформе, растворим в ацетоне, практически не растворим в воде. Структурная формула:



Брутто формула: C₁₉H₁₆ClNO₄.

Молекулярная масса 357, 79. Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) равна 0,05 г, высшая (ВСТД) – 0,15 г.

Экспериментальные исследования проведены на беспородных белых мышах и крысах, морских свинках и кроликах. Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента проводили в соответствии с требованиями «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минздрава России от 19.06.2003 № 267). Токсические свойства индометацина изучали в однократных и повторных экспериментах при введении вещества в желудок, ингаляционном воздействии, нанесении на неповрежденную кожу и слизистые оболочки глаз в соответствии с «Методическими указаниями к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 2163–80) и МУ ГН 1.1.726–98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов».

Для оценки функционального состояния органов и систем белых крыс использовали биохимические, физиологические, гематологические и морфологические методы исследования [20]. Определение концентрации индометацина в воздухе затравочных камер проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет статистических программ Statistic for Windows 6.0 согласно рекомендациям по биомедицинской статистике [21].

Результаты

Величина средней смертельной дозы (DL_{50}) индометацина при введении в желудок в виде 0,1–1%-ной масляной эмульсии для крыс-самцов составила 20 ($17,7 \div 22,6$) мг/кг (метод Литчфилда и Вилкоксона), для крыс-самок и мышей-самцов – соответственно 15 мг/кг и 25, 6 мг/кг (метод Deichmann и Le Blanc), что, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007–76, позволяет отнести индометацин к веществам 2 класса опасности (высокоопасные). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к веществу не отмечено, поскольку коэффициент видовой различий (КВР) равен 1,28, а коэффициент половой чувствительности (КПЧ) – 1,33.

Величину средней смертельной дозы (DL_{50}) индометацина при внутрибрюшинном введении определяли в опытах на крысах (1%-я эмульсия) и морских свинках (20%-я эмульсия). DL_{50} вещества для крыс составила 13,8 мг/кг (метод «одной точки» Van der Vaerden), для морских свинок – 500 мг/кг (метод Deichmann и Le Blanc), что свидетельствует о резко выраженном различии в видовой чувствительности животных к индометацину: КВР в этом случае равен 36. Таким образом, морские свинки более устойчивы к воздействию индометацина по сравнению с мышами и крысами.

Клиническая картина острого отравления у мышей и крыс при введении индометацина в желудок и внутрибрюшинно была однотипной и характеризовалась малоподвижностью, урежением дыхания, атаксией, миорелаксацией. В последующем – суковичные выделения из носа и глаз, диарея, анорексия и смерть на 2–4-е сутки после введения вещества. При вскрытии погибших животных обнаружены множественные язвы с перфорацией кишечника, в брюшной полости – наличие гнойного экссудата, что согласуется с данными литературы об ulcerогенном эффекте НПВП вследствие подавления ими активности не только ЦОГ-2, но и активности циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), фермента, катализирующего синтез простагландинов, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, что

сопровождается стимуляцией секреции соляной кислоты, пепсиногена, уменьшением выработки желудочной слизи и бикарбонатов [22, 23]. Кроме того, ингибирование ЦОГ-1 тромбоцитов обуславливает нарушение их функции, что способствует развитию желудочно-кишечных кровотечений [24, 25].

Клиническая картина острого отравления морских свинок индометацином отличалась от таковой для крыс и мышей и характеризовалась быстрым снижением двигательной активности, урежением дыхания, судорожными подергиваниями отдельных групп мышц и смертью животных от максимальных доз (1500, 3000 мг/кг) через 2 ч после введения. При введении индометацина в меньших дозах (500, 750, 1000 мг/кг) смерть морских свинок происходила в более поздние сроки. Следует отметить, что, в отличие от мышей и крыс, индометацин в опытах на морских свинках ulcerогенного действия не оказывал.

Индометацин не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаз: внесение 50 мг вещества в конъюнктивальный мешок глаза кроликов не вызывал признаков раздражения.

Нанесение 30%-ной мази индометацина на 2/3 длины хвостов крыс не оказывало местного раздражающего действия на кожу. Однако уже после трехкратного нанесения индометацина на кожу наблюдалось снижение активности крыс, мышечная атония, наличие суковичных выделений из носа, урежение дыхания, снижение аппетита, вздутие живота и смерть 30% животных. После шести аппликаций мази индометацина наблюдалась смерть 100% животных. При вскрытии погибших животных выявлены признаки перитонита: кишечные петли спаяны между собой и представлены в виде конгломерата с другими органами брюшной полости (печенью, желудком, селезенкой). В стенке желудка и кишечника видны множественные язвы, отмечена перфорация большей их части. В брюшной полости – наличие гнойного экссудата.

Двадцатикратные аппликации мази индометацина на кожу морских свинок не оказывали местного раздражающего действия, не вызывали признаков интоксикации и смерти животных, что также указывает на большую устойчивость морских свинок к индометацину по сравнению с крысами. Изучение сенсibilизирующего действия в опытах на морских свинках методом многократных эпикутанных аппликаций не выявило аллергенных свойств у индометацина.

Индометацин обладает средней способностью к кумуляции: коэффициент кумуляции (C_{cum}) равен 2,6 (крысы, метод R.K. Lim и соавт., 1961).

В подостром эксперименте (0,1 DL_{50} , в/ж, 1 мес) у опытных животных отмечалось снижение суммационно-порогового показателя (СПП), понижение температуры тела, повышение вертикальной двигательной активности [26] и порога болевой чувствительности. При исследовании сыворотки крови выявлено увеличение активности аспаратаминотрансферазы, повышение содержания хлоридов в сыворотке крови и снижение их в моче, а также снижение числа эритроцитов и гемоглобина крови (табл. 1). При патоморфологическом исследовании органов выявлено увеличение коэффициентов массы печени ($30,86 \pm 1,69$ – опыт; $49,74 \pm 1,07$ – контроль, $p < 0,001$) и изъязвление желудка и кишечника.

Для определения порога острого действия (Lim_{ac}) в условиях динамического ингаляционного воздействия в опытах на крысах были испытаны концентрации индометацина, равные $3,2 \pm 0,33$, $0,52 \pm 0,05$ и $0,06 \pm 0,01$ мг/м³. Из табл. 2 видно, что при воздействии индометацина в концентрации 3,2 мг/м³ отмечено снижение СПП, порога

Таблица 1

Показатели функционального состояния крыс при подостром отравлении индометацином

Показатель	Срок исследования	
	через 2 нед	через 4 нед
<i>Интегральный показатель</i>		
СПП, В	$4,0 \pm 0,2^{***}$ $5,9 \pm 0,31$	$4,4 \pm 0,2^{***}$ $6,3 \pm 0,2$
вертикальная двигательная активность	$6,2 \pm 0,72$ $6,0 \pm 0,51$	$3,9 \pm 1,03^{**}$ $0,8 \pm 0,41$
температура тела, °С	$38,1 \pm 0,06$ $38,2 \pm 0,14$	$37,9 \pm 0,04^*$ $38,1 \pm 0,08$
порог болевой чувствительности, мм рт. ст.	–	$67,0 \pm 5,76^{**}$ $32,5 \pm 6,20$
<i>Исследование сыворотки крови</i>		
активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	$1,25 \pm 0,038$ $1,17 \pm 0,014$	$1,05 \pm 0,027^{***}$ $0,92 \pm 0,023$
активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	$1,06 \pm 0,071$ $1,07 \pm 0,048$	$0,86 \pm 0,029$ $0,78 \pm 0,035$
мочевина, ммоль/л	$4,3 \pm 0,31$ $3,5 \pm 0,31$	$5,2 \pm 0,34$ $5,1 \pm 0,291$
хлор, ммоль/л	$118,4 \pm 3,2$ $114,2 \pm 1,5$	$123,7 \pm 0,29^*$ $121,0 \pm 0,54$
белок, г/л	$71,5 \pm 2,6$ $74,6 \pm 0,8$	$72,2 \pm 1,0$ $73,5 \pm 1,3$
<i>Исследование мочи</i>		
спонтанный диурез, мл за 18 ч	$3,3 \pm 0,31$ $3,2 \pm 0,28$	$4,7 \pm 0,51$ $4,2 \pm 0,38$
относительная плотность мочи, кг/л	$1,0410 \pm 0,0021$ $1,0397 \pm 0,0036$	$1,0284 \pm 0,0031$ $1,0262 \pm 0,0034$
общий белок, мг	$2,061 \pm 0,57$ $1,917 \pm 0,49$	$1,690 \pm 0,39$ $1,537 \pm 0,29$
содержание ионов хлора в моче, ммоль	$0,315 \pm 0,05$ $0,316 \pm 0,03$	$0,109 \pm 0,028^*$ $0,207 \pm 0,035$
<i>Исследование крови</i>		
гемоглобин, г/л	$142,1 \pm 4,1$ $148,9 \pm 3,2$	$136,2 \pm 4,5^{**}$ $155,4 \pm 2,3$
эритроциты, $10^{12}/л$	$6,53 \pm 0,18$ $6,91 \pm 0,11$	$5,93 \pm 0,12^{**}$ $6,66 \pm 0,10$
лейкоциты, $10^9/л$	$15,2 \pm 1,48$ $12,8 \pm 1,43$	$15,9 \pm 1,23$ $12,8 \pm 1,12$

Примечание. Здесь и в табл. 2: отличие от контроля достоверно: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; в числителе – опыт, в знаменателе – контроль.

болевой чувствительности, температуры тела и содержания хлоридов и натрия в моче и сыворотке крови, что позволяет расценить эту концентрацию как действующую.

Концентрация $0,06 \text{ мг/м}^3$ не вызывала достоверных изменений состояния крыс ни по одному из исследованных показателей, т. е. была недействующей. За Lim_{ac} нами принята концентрация $0,52 \text{ мг/м}^3$, при которой выявлено снижение СПП и содержания натрия и хлоридов в моче.

Обсуждение

Еще в 1974 г. Г. Танев, исследуя острую токсичность индометацина на крысах, установил два патогенетических механизма смерти животных: первый – центрального происхождения, при котором DL_{50} индометацина была равна 3300 мг/кг , второй механизм – ulcerогенный

Таблица 2

Показатели функционального состояния крыс после однократной ингаляционной затравки пылью индометацина

Показатель	Концентрация индометацина, мг/м^3		
	$3,2 \pm 0,33$	$0,52 \pm 0,05$	$0,06 \pm 0,01$
<i>Интегральный показатель</i>			
СПП, В	$4,0 \pm 0,2^{***}$ $7,2 \pm 0,2$	$4,3 \pm 0,31^{**}$ $5,8 \pm 0,31$	$5,5 \pm 0,20$ $5,7 \pm 0,31$
температура тела, °С	$37,6 \pm 0,12^{**}$ $38,2 \pm 0,08$	$38,2 \pm 0,10$ $38,4 \pm 0,08$	$38,0 \pm 0,12$ $37,9 \pm 0,08$
частота дыхания в 1 мин	$147,6 \pm 9,6$ $153,3 \pm 9,5$	$154,6 \pm 8,0$ $166,2 \pm 9,7$	–
порог болевой чувствительности, мм рт. ст.	$37,5 \pm 4,1^*$ $57,1 \pm 2,8$	$36,4 \pm 9,3$ $47,8 \pm 8,7$	–
<i>Исследование сыворотки крови</i>			
АсАТ, ммоль/(ч·л)	$1,03 \pm 0,023$ $1,05 \pm 0,016$	$0,86 \pm 0,044$ $1,09 \pm 0,110$	$1,11 \pm 0,042$ $1,07 \pm 0,034$
АлАТ, ммоль/(ч·л)	$0,61 \pm 0,049$ $0,64 \pm 0,035$	$0,58 \pm 0,05$ $0,63 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,042$ $0,62 \pm 0,044$
Хлор, ммоль/л	$117,3 \pm 0,79^*$ $115,4 \pm 0,57$	$109,1 \pm 1,54$ $109,7 \pm 0,78$	$118,4 \pm 0,63$ $117,7 \pm 0,95$
<i>Исследование крови</i>			
гемоглобин, г/л	$153,8 \pm 3,11$ $151,9 \pm 2,27$	$151,6 \pm 4,38$ $159,2 \pm 3,20$	–
эритроциты $10^{12}/л$	$7,16 \pm 0,16$ $7,14 \pm 0,12$	$6,91 \pm 0,08$ $7,08 \pm 0,13$	–
лейкоциты $10^9/л$	$12,2 \pm 1,83$ $13,3 \pm 2,21$	$11,1 \pm 1,25$ $13,5 \pm 1,03$	–
<i>Исследование мочи</i>			
спонтанный диурез, мм за 18 ч	$1,65 \pm 0,20$ $1,42 \pm 0,14$	$1,75 \pm 0,16$ $2,10 \pm 0,16$	$1,74 \pm 0,20$ $1,95 \pm 0,24$
содержание ионов хлора, ммоль	$0,141 \pm 0,015^*$ $0,205 \pm 0,022$	$0,232 \pm 0,029^{**}$ $0,330 \pm 0,024$	$0,293 \pm 0,034$ $0,270 \pm 0,026$
содержание натрия, ммоль	$0,053 \pm 0,007^{**}$ $0,087 \pm 0,008$	$0,064 \pm 0,007^{***}$ $0,102 \pm 0,006$	$0,082 \pm 0,0015$ $0,081 \pm 0,0012$

со сравнительно медленным развитием. DL_{50} индометацина во втором случае составила 14 мг/кг , т. е. близка к полученным нами результатам (15 и 20 мг/кг). Индометацин не обладает раздражающим действием на слизистые оболочки глаз.

Тот факт, что индометацин при нанесении на кожу крыс оказывает ulcerогенный эффект, свидетельствует о системном характере его действия на организм и не связан с его местным действием на слизистую ЖКТ, как считали ранее. Несмотря на то, что работы многих авторов посвящены вопросам лечения и профилактики НПВП-индуцированных гастропатий [27, 28], экспериментальных работ по указанному вопросу недостаточно. В литературе имеются сведения о том, что верошпирон при введении крысам в дозе 25 мг/кг одновременно с нанесением 10% -ной мази индометацина на кожу в течение недели предупреждал развитие язв в ЖКТ и смерть животных, что, по мнению автора, открывает перспективу использования этого препарата в клинике для профилактики НПВП-ассоциированных гастроэнтеропатий [29].

Отсутствие ulcerогенного эффекта индометацина в эксперименте на морских свинках, возможно, связано с особенностями строения у них, как травоядных животных, желудочно-кишечного тракта [30]. Кроме того,

желудок морских свинок всегда наполнен пищей, которая может выполнять роль адсорбента соляной кислоты и пепсиногена, тем самым оказывая протективное действие.

Заключение

Расчёт ориентировочного безопасного уровня воздействия (ОБУВ) индометацина проводили по уравнениям (18–25), рекомендованным МУ 1.1.726–98 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны», с учетом DL_{50} при внутривенном и внутривенном введении, Lim_{ac} , C_{cum} , Z_{sp} , КВР и терапевтических доз. Среднее значение ОБУВ, рассчитанного по указанным уравнениям, равно $0,09 \text{ мг/м}^3$.

При обосновании ОБУВ индометацина учитывали опыт гигиенического нормирования и других нестероидных противовоспалительных препаратов (ортофен, кеторолак), для которых ПДК и ОБУВ в воздухе рабочей зоны установлены на уровне $0,2$ и $0,01 \text{ мг/м}^3$ соответственно.

Учитывая то, что индометацин относится к высокоопасным соединениям (ГОСТ 12.1.007–76) и обладает выраженным кожно-резорбтивным эффектом, законодательно утверждена ПДК индометацина в воздухе рабочей зоны на уровне $0,05 \text{ мг/м}^3$ с пометкой «требуется специальная защита кожи и глаз», 1 класс опасности, агрегатное состояние – аэрозоль (ГН 2.2.5.1315–03). Контроль воздуха рабочей зоны – методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

При соблюдении указанного норматива поглощенная работающим доза в условиях производства составит около $0,5\text{--}1 \text{ мг}$ в рабочую смену, что обеспечит запас от МСД в $50\text{--}100$ раз и гарантирует минимизацию риска для здоровья работающих.

Литература

(пп. 9, 15–19, 25 см. References)

1. Основные показатели здоровья населения и здравоохранения Сибирского федерального округа в 2017 году. Сборник статистических и аналитических материалов. Выпуск 17. Под общ. редакцией к.м.н. О.В. Стрельченко. Новосибирск: Сибирское университетское издательство; 2018. 277 с.
2. 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): 4–10.
3. 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; (3): 11–16.
4. Рахманин Ю.А. Актуальные проблемы экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения. *Гигиена и санитария*. 2012; (5): 4–8.
5. Рахманин Ю.А. Актуализация методологических проблем регламентирования химического загрязнения окружающей среды. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 701–7.
6. Курляндский Б.А., ред. *Общая токсикология*. М.: Медицина; 2002. 606 с.
7. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Токсикологическая характеристика коричневого спирта. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(8): 779–81.
8. 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.
9. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Макарова Л.Д., Степанова С.Б., Лузанова Е.И., Крылова Л.Г. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов при болевых синдромах в клинической практике. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23 (16): 957–960.
10. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю., Городская Г.И., Бердникова Н.Г. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016; 6-4: 687–696.

12. Василевский И.В. Клинико-фармакологическая гетерогенность нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2015; S: 16–23.
13. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. Ч. 1. М.: Медицина; 1993. 736 с.
14. Каратеев А.Е. Критерии оценки безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011; 20 (1): 74–80.
20. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Оценка токсичности сульпирида как основа его гигиенического нормирования. *Гигиена и санитария*. 2015; 94 (1): 114–117.
21. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. *Статистика в медицине и биологии*. М.: Медицина; 2000. 412 с.
22. Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филаретова Л.П. Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017; 1 (57): 198–204.
23. Гладких Ф.В. Превентивно-лечебные стратегии фармакокоррекции гастропатии, индуцированной нестероидными противовоспалительными препаратами. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017; 15 (4): 14–23.
24. Чичасова Н.В. Место локальных форм нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении заболеваний суставов и позвоночника. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014; 23 (4): 79–84.
26. Навакатикян М.А., Платонов Л.А. Лабиринт для исследования двигательной активности белых крыс. *Гигиена и санитария*. 1988; (2): 60–2.
27. Осадчук М.М., Урюпин А.А., Голышков С.Б. НПВП-гастропатия: факторы риска возникновения и пути профилактики. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 5(105): 75а.
28. Циммерман Я.С. Поражение желудка, индуцированное приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): НПВП-гастрит или НПВП-гастропатия? *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (1): 14–21.
29. Мартынова Н.А. К вопросу о профилактике НПВП-ассоциированной гастропатии. *Медицина в Кузбассе*. 2016; 15 (4): 21–3.
30. Гушин Я.А., Мужикян А.А., Шедько В.В., Макарова М.Н., Макаров В.Г. Сравнительная анатомия верхнего отдела желудочно-кишечного тракта экспериментальных животных и человека. *Международный вестник ветеринарии*. 2017; 3: 116–129.

References

1. The main indicators of public health and health care of the Siberian Federal District in 2017. Collection of statistical and analytical materials. Ed. O.V. Strel'chenko. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo; 2018. 277 с. (in Russian)
2. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V., Shigan E.E. Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2015; (9): 4–10. (in Russian).
3. Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D. Hygienic aspects of the health status of workers in the chemical and pharmaceutical production. *Meditsina v Kuzbasse*. 2017; (3): 11–16. (in Russian)
4. Rakhmanin Yu.A. Actual problems of human ecology and environmental hygiene and solutions. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2012; (5): 4–8. (in Russian)
5. Rakhmanin Yu.A. Actualization of methodological problems of regulation of chemical pollutions on the environment. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2016; 95 (8): 701–7. (in Russian).
6. Kurlyandsky B.A., ed. *General toxicology*. Moscow: Meditsina; 2002. 606 p. (in Russian).
7. Martynova N.A., Gorokhova L.G. Toxicological characteristics of the cinnamic. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2016; 95 (8): 779–81 (in Russian).
8. Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavtsova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. The health status of workers in the chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; 6: 38–42. (in Russian)
9. Lee Y.C. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2013; 15 (1): 30
10. Bel'skaya G.N., Sergienko D.A., Makarova L.D., Stepanova S.B., Luzanova E.I., Krylova L.G. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory

- drugs for pain syndromes in clinical practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 23 (16): 957-960. (in Russian)
11. Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Serebrova S.Yu., Gorodetskaya G.I., Berdnikova N.G. Rational use of NSAIDs - the balance of efficacy and safety (literature review). *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2016; 6-4: 687-696. (in Russian)
 12. Vasilevskiy I.V. Clinical and pharmacological heterogeneity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdra-vookhraneniya*. 2015; S: 16-23. (in Russian)
 13. Mashkovskiy M.D. *Medicines*. Part I. Moscow: Meditsina; 1993. 736 p. (in Russian).
 14. Karateyev A.E. Criteria of NSAID safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2011; 20 (1): 74-80 (in Russian).
 15. Selye H. Role of the liver in the prevention of indomethacin-induced intestinal ulcers by spironolactone. *Acta Hepato-splenologica*. 1970; 17 (6): 393-7.
 16. Arnold L., Collins C., Starmer G.A. Renal and gastric lesions after phenylbutazone and indomethacin in the rat. *Pathology*. 1974; 6 (4): 303-13.
 17. Gaetani M., Debeus R., Vidi A., Coppi G. A comparative study of short-term toxicity of DA 2370 and other non-steroid anti-inflammatory drugs (phenylbutazone, mefenamic acid, indomethacin and benzydamine) in the rat. *Arzneimittel-Forschung*. 1972; 22 (1) Suppl 1a: 226-33.
 18. Coricciati L., Maconi F. Our clinical experience with indomethacin in some cutaneous diseases. *Minerva dermatologica*. 1967; 42 (8): 411-2.
 19. Winer J. Indomethacin. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1966; 96 (52): 1759-60.
 20. Martynova N.A., Gorokhova L.G. Evaluation of the toxicity of sulpiride as the basis of its hygienic rationing. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 2015; 94 (1): 114-11. (in Russian).
 21. Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. *Statistics in medicine and biology*. M.: Meditsina; 2000. 412s. (in Russian).
 22. Efimov A.L., Sigua B.V., Filaretova L.P. Acute ulcers and erosions of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, treatment tactics. *Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii*. 2017; 1 (57): 198-20. (in Russian).
 23. Gladkikh F.V. Preventive and therapeutic strategies for pharmacocorrection of gastropathy induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*. 2017; 15 (4): 14-23. (in Russian).
 24. Chichasova N.V. Local NSAIDs in the treatment of joint and spine disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014; 23 (4): 79-84. (in Russian).
 25. Um S.Y., Park J.H., Chung M.W., Kim S.H., Choi K.H., Lee H.J. Nuclear magnetic resonance-based metabolomics for prediction of gastric damage induced by indomethacin in rats. *Analytica chimica acta*. 2012; Apr. 13 (722): 87-94.
 26. Navakatikyan M.A., Platonov L.A. Labyrinth for the study of motor activity of white rats. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation, Russian journal]*. 1988; (2): 60-2 (in Russian).
 27. Osadchuk M.M., Uryupin A.A., Golyshkov S.B. NSAID-gastropathy: risk factors and ways of prevention. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2014; 5 (105): 75a. (in Russian).
 28. Tsimmerman Ya.S. Gastric damage caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): NSAIDs-gastritis or NSAIDs-gastropathy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (1): 14-21. (in Russian).
 29. Martynova N.A. To the issue of prevention of NSAID-associated gastroenteropathy. *Meditsina v Kuzbasse*. 2016; 15 (4): 21-3. (in Russian).
 30. Gushchin Ya.A., Muzhikyan A.A., Shed'ko V.V., Makarova M.N., Markarov V.G. Comparative anatomy of the upper gastrointestinal tract of experimental animals and humans. *Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii*. 2017; 3: 116-129. (in Russian).