

УДК 613.632.2→615.252.349.7.099

# ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНГАЛЯЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ – ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ КАК ВРЕДНЫХ ФАКТОРОВ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ СРЕДЫ

Кудря М.Я., Палагина И.А., Устенко Н.В., Мельниковская Н.В.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я.Данилевского  
АМН Украины», г. Харьков

В работе представлены результаты экспериментальных исследований особенностей токсического действия гипогликемических средств — Глибенкламида и Гликлазида (производные сульфонилмочевины) в условиях острой ингаляционной экспозиции. Показано, что Глибенкламид обладает выраженным гипогликемическим эффектом, а Гликлазид способен нарушать прооксидантно-антиоксидантный баланс в ткани легких. Эти эффекты обусловлены особенностями как их специфического фармакологического, так и побочного действия. Установленные с учетом критериев токсичности пороговые концентрации использованы при гигиеническом регламентировании этих лекарственных средств в воздухе рабочей зоны.

**Ключевые слова:** гипогликемические средства, острая ингаляция, пороговые концентрации, гигиеническое регламентирование

## Введение

Производство отечественных лекарственных средств (ЛС) в современных условиях требует всестороннего исследования их возможного неблагоприятного влияния на организм работающих, оценки реальной опасности с обязательным установлением их предельных уровней воздействия (ПДК, ОБУВ), что обеспечивает безопасные условия труда и проживания человека. ЛС как специфические химические факторы производственной среды, в большинстве случаев обладающие высокой биологической активностью, могут вызывать в зависимости от интенсивности и времени экспозиции нарушения различных звеньев системы гомеостаза, в том числе и специфического характера, обусловленные особенностями их фармакологического и побочного действия. Многие ЛС представляют собой мелкокристаллические порошки и присутствуют в воздушной среде в виде аэрозолей дезинтеграции. В связи с этим, важным этапом токсикологических исследований является установление пороговых уровней воздействия ( $Lim_{ac}$ ,  $Lim_{ch}$ ) ЛС при ингаляционном пути их поступления в организм как адекватном реальным условиям контакта с ними в условиях промышленного производства.

Среди многочисленных ЛС разных фармакологических групп особый практический и теоретический интерес для промышленной токсикологии пред-

ставляют те из них, которые предназначены для коррекции и лечения различных эндокринных заболеваний, в частности антидиабетические средства (АДС), при применении которых весьма актуальной проблемой остается их выраженное побочное действие. В настоящей работе представлены результаты изучения ингаляционного токсического эффекта сахароснижающих средств Глибенкламида и Гликлазида. В отечественном производстве АДС лидируют производные сульфонилмочевины, по-прежнему широко используемые при лечении сахарного диабета II типа (инсулиннезависимого — ИНСД).

Гипогликемические средства из группы сульфонилмочевины II поколения — Глибенкламид (5-хлор-N-[2-[4-[[[(циклогексил-амино)карбонил]амино]-сульфонил]фенил]этил]-2-метоксибензамид) и Гликлазид (N-[[[гексагидроциклопента [с]пир-рол-2(1H)-ил]амино]карбонил]-4-метилбензосульфонамид) влияют на ключевые звенья патогенеза ИНСД, усиливая вторую фазу секреции инсулина и повышая чувствительность к нему периферических тканей. Их панкреотический эффект обусловлен способностью закрывать АТФ-зависимые  $K^+$ -каналы плазматической мембраны бета-клетки и вызывать открытие вольтаж-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов, что повышает концентрацию внутриклеточного кальция и инициирует выброс инсулина. Наиболее выражен этот эффект у Глибенкламида. Экстрапанкреатический эффект АДС характеризуется повы-

шением числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону, что связано с возрастанием активности рецепторной тирозинкиназы и гликогенсинтазы в мышечной ткани, снижением печеночной продукции глюкозы и повышением ее утилизации в периферических тканях [1]. Помимо влияния на углеводный обмен, производные сульфонилмочевины также способны снижать тромбогенные свойства крови, оказывают гипохолестеринемический, кардиопротекторный, антиаритмический эффект, уменьшая риск развития осложнений ИНСД (ретинопатии, нефропатии, кардиопатии) [2]. Фармакологическими исследованиями и клиническими испытаниями подтверждены антиоксидантные свойства Гликлазида, вызывающего снижение уровня липидных пероксисом в плазме и возрастание активности эритроцитарной супероксиддисмутазы (СОД) [3].

Побочное действие Глибенкламида и Гликлазида характеризуется симптомами нарушения обмена веществ: гипогликемия, увеличение массы тела, дислипидемия, отложение жировой ткани, при продолжительном приеме возможна гипофункция щитовидной железы. Наблюдаются также нарушения со стороны нервной системы (слабость, головная боль, головокружение, парезы), в отдельных случаях — ЖКТ (диспептические явления), системы кроветворения (панцитопения, обратимые: гемолитическая или апластическая анемия, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия) и функции печени (повышение активности АлТ, АсТ, щелочной фосфатазы в плазме крови, очень редко — холестаз). Реже проявляются кожно-аллергические реакции в виде кожной сыпи, зуда, эритемы, крапивницы, эксфолиативного дерматита, фотосенсибилизации (обычно в легкой и обратимой форме) [4].

Нашими ранее выполненными исследованиями установлено [5–8], что Глибенкламид и Гликлазид являются практически нетоксичными соединениями по критерию ЛД<sub>50</sub> при введении в желудок и брюшину (V класс токсичности в соответствии с [9]), не раздражают кожные покровы и слизистые оболочки глаз. Вместе с тем, Глибенкламид обладает слабой кумулятивной активностью, а Гликлазид — кожно-резорбтивным действием в виде изменений со стороны периферической крови и выраженной гипогликемии, компенсируемой усилением липидного и белкового метаболизма. При подостром воздействии Гликлазид (500 мг/кг — 1/20 ЛД<sub>50</sub>) и Глибенкламид (700 мг/кг — 1/10 от максимально переносимой дозы) вызывают у крыс специфический гипогликемический эффект, сопровождаемый изме-

нениями белкового и липидного метаболизма в основном компенсаторно-приспособительного характера. В этих условиях экспозиции также отмечали снижение коагуляционного потенциала крови, интенсификацию процессов протеолиза и нарушение состояния процессов общей трофики. Кроме того показано, что под влиянием Гликлазида в системе антиоксидантной защиты (АОЗ) снижается активность каталазы и уровень восстановленного глутатиона в сыворотке крови, за счет чего, вероятно, достигается стабильность показателей свободнорадикального окисления. Для воздействия Глибенкламида характерно угнетение функциональной активности ЦНС и негативные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (по данным ЭКГ). Гонадотоксический, мутагенный и сенсибилизирующий эффект указанных АДС не установлены.

Цель данного исследования заключалась в установлении параметров ингаляционной токсичности Гликлазида и Глибенкламида с учетом особенностей функциональных и метаболических изменений в организме крыс и обосновании для них гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны.

## Материалы и методы исследования

В экспериментах использовали 160 половозрелых самцов белых беспородных крыс массой тела 200–220 г разведения Института проблем эндокринной патологии АМН Украины. Все манипуляции с животными в условиях эксперимента проводили в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001). Ингаляционную заправку крыс аэрозолями АДС (однократно в течение 4-х час) осуществляли в пылевых камерах системы Боярчука. Для определения порога острого ингаляционного действия ( $Lim_{ac}$ ) Гликлазид испытывали в двух режимах концентраций:  $(4,5 \pm 0,2)$  и  $(1,98 \pm 0,16)$  мг/м<sup>3</sup>, Глибенкламид — в четырех:  $(22,2 \pm 1,2)$ ,  $(6,4 \pm 0,2)$ ,  $(2,6 \pm 0,1)$  и  $(1,6 \pm 0,1)$  мг/м<sup>3</sup>. В каждую опытную и контрольную группу было взято по 12 крыс. После ингаляционной экспозиции животных умерщвляли декапитацией под легким эфирным наркозом.

После однократной ингаляционной экспозиции АДС определяли ряд биохимических показателей, характеризующих состояние основных видов метаболизма. Исследование состояния углеводного обмена включало определение содержания глюкозы в крови (анализатор глюкозы «Эксан-Г») и гликогена в гомогенате печени [10]. О состоянии липидного обмена судили по уровню общих липидов [11],

$\beta$ -липопротеидов и холестерина [12] в сыворотке крови, белкового — по уровню общего белка, протеинограммам [12], активности АЛТ и АсАТ в сыворотке крови (тест-набор «Pliva-Lachema», Чехия). Функциональное состояние почек оценивали по уровню в сыворотке крови мочевины, креатинина и хлоридов (тест-набор «Pliva-Lachema», Чехия).

Исследования состояния пероксидного окисления липидов (ПОЛ) включали определение содержания диеновых конъюгатов (ДК) [13], соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАС) [14], и оснований Шиффа (ОШ) [15] в гомогенате печени и легких, сыворотке и цельной крови. В качестве биохимических показателей, характеризующих состояние системы АОЗ, определяли уровень восстановленного глутатиона (ГлSH) в сыворотке крови [16], содержание витамина Е [17], активности каталазы (КАТ) [18] и СОД [19] в гомогенате печени и легких.

Для интегральной оценки состояния процессов свободнорадикального окисления и системы АОЗ в микросомальной фракции печени и гомогенате легких измеряли параметры хемилюминесценции: интенсивность спонтанной хемилюминесценции (СХЛ), амплитуду быстрой вспышки и светосумму хемилюминесценции (за 6 мин), инициированной  $\text{Fe}^{2+}$  и  $\text{H}_2\text{O}_2$  ( $\text{Fe}^{2+}$ -ХЛ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ХЛ) [20]. Содержание белка в пробах определяли методом М.Бредфорда [21].

О состоянии окислительной модификации белков (ОМБ) судили по уровню в сыворотке крови продуктов белковой пероксидации: алифатические альдегидо- и кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального и основного характера [22].

Экспериментальные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием классического  $t$ -критерия Стьюдента и модифицированного критерия с раздельной оценкой дисперсий. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

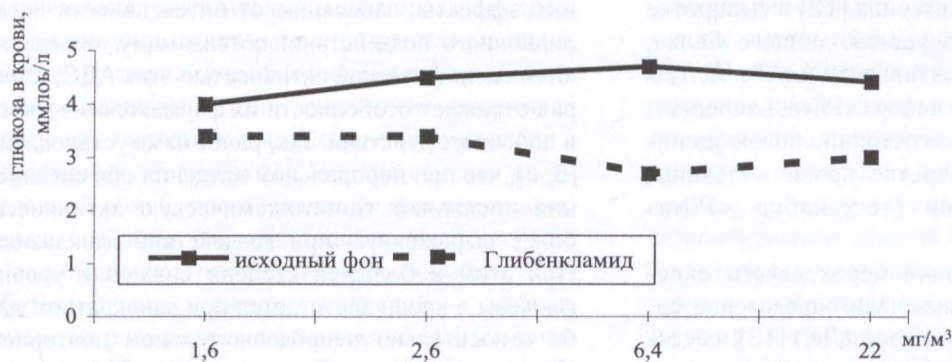
## Результаты исследования и их обсуждение

Исследования возможных токсических изменений в организме крыс-самцов после однократной ингаляционной экспозиции производных сульфонилмочевины показали, что под влиянием Глибенкламида в данных условиях эксперимента развивается выраженная гипогликемия в виде снижения уровня глюкозы в крови, тогда как воздействие Гликлазида вызывает преимущественно нарушения баланса про- и антиоксидантных процессов. Дан-

ные эффекты, зависящие от интенсивности ингаляционного воздействия, по-видимому, определяются специфической активностью этих АДС, которая отражает особенности их фармакологического и побочного действия. Так, ранее нами установлено [6, 8], что при пероральном введении оба соединения проявляют гипогликемическую активность, более выраженную при воздействии Гликлазида. При этом в большей степени снижение уровня глюкозы в крови достигается при однократном либо относительно непродолжительном повторном (5-кратно) введении Гликлазида ( $d = 500$  мг/кг) и Глибенкламида ( $d = 700$  мг/кг): максимально на 61,4% и 48,2% по сравнению с исходным фоном, соответственно. Далее в динамике подострого эксперимента четко прослеживается тенденция к снижению степени гипогликемического эффекта АДС, вплоть до его полного исчезновения на фоне введения Глибенкламида, что сопровождается активизацией компенсаторно-приспособительных процессов в сфере белкового и липидного метаболизма, а также некоторым напряжением процессов общей трофики.

В исследованиях с ингаляционным введением ЛС установлено, что после острого воздействия Глибенкламида снижение уровня глюкозы в крови у крыс отмечается в диапазоне всех испытанных концентраций: от 1,6 мг/м<sup>3</sup> до 22,2 мг/м<sup>3</sup>. Однако нарастание степени эффекта в зависимости от интенсивности воздействия имеет место в пределах от 1,6 мг/м<sup>3</sup> до 6,4 мг/м<sup>3</sup> (рис. 1).

Выраженный гипогликемический эффект зарегистрирован при поступлении Глибенкламида в концентрации 6,4 мг/м<sup>3</sup> (в опыте исходно —  $4,7 \pm 0,2$  и через 4 ч ингаляции —  $2,7 \pm 0,4$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ; в контроле исходно —  $4,0 \pm 0,3$  и через 4 ч —  $4,3 \pm 0,4$  ммоль/л; снижение на 42,6% и 37,2% относительно исходного фона и контроля, соотв.,  $p < 0,05$ ) и сравним по степени с выявленным при его однократном пероральном введении в дозе 700 мг/кг. При 4-часовой ингаляции в концентрациях 2,6 мг/м<sup>3</sup> и 1,6 мг/м<sup>3</sup> уровень глюкозы в крови закономерно снижается в меньшей степени по сравнению с концентрацией 6,4 мг/м<sup>3</sup>, не выходя за пределы нижней границы физиологической нормы. Снижение этого показателя относительно исходных значений на фоне данных концентраций составляет 24,4% и 15,0% соответственно, однако статистически не выражено (см. рис. 1). Физиологические колебания уровня глюкозы крови во всех группах контрольных животных после ингаляции чистым



**Рис. 1.** Уровень глюкозы в крови у крыс при остром ингаляционном воздействии Глибенкламіда.

Примечание. \* – достоверно относительно контроля ( $p < 0,05$ ).

воздухом не превышали 7% относительного исходного уровня, как в сторону повышения, так и снижения. Следует также отметить, что на всех указанных уровнях каких-либо существенных изменений других метаболических и функциональных показателей, характеризующих состояние организма, отдельных его органов и систем, не зарегистрировано.

Обнаруженная гипогликемическая активность Глибенкламіда при ингаляции в относительно малых концентрациях, по-видимому, связана с особенностями его токсикокинетики при данном пути введения в организм. Известно, что при поступлении через верхние дыхательные пути ксенобиотик взаимодействует с обширным рецепторным полем всех отделов их слизистой и сразу попадает в большой круг кровообращения в основном в неизменном виде, тем самым минуя печень, где происходят его основные метаболические превращения. Это, очевидно, способствует проявлению его токсического действия на эндогенные метаболические системы и процессы.

При воздействии Глибенкламіда в концентрации 22,2 мг/м³ гипогликемический эффект менее выражен сравнительно с более низким уровнем воздействия (в опыте исходно –  $4,4 \pm 0,3$  и через 4 ч ингаляции –  $3,0 \pm 0,4$  ммоль/л; в контроле исходно –  $3,7 \pm 0,2$  и через 4 ч –  $3,9 \pm 0,3$  ммоль/л; снижение на 31,8% и 23,1% относительно исходного фона и контроля, соотв.), то есть наблюдается снижение степени эффекта (см. рис. 1). Следовательно, в данном случае нарушается взаимосвязь между интенсивностью воздействия и специфической активностью соединения, что также характерно при превышении оптимальной (терапевтической) дозы производных сульфонилмочевины,

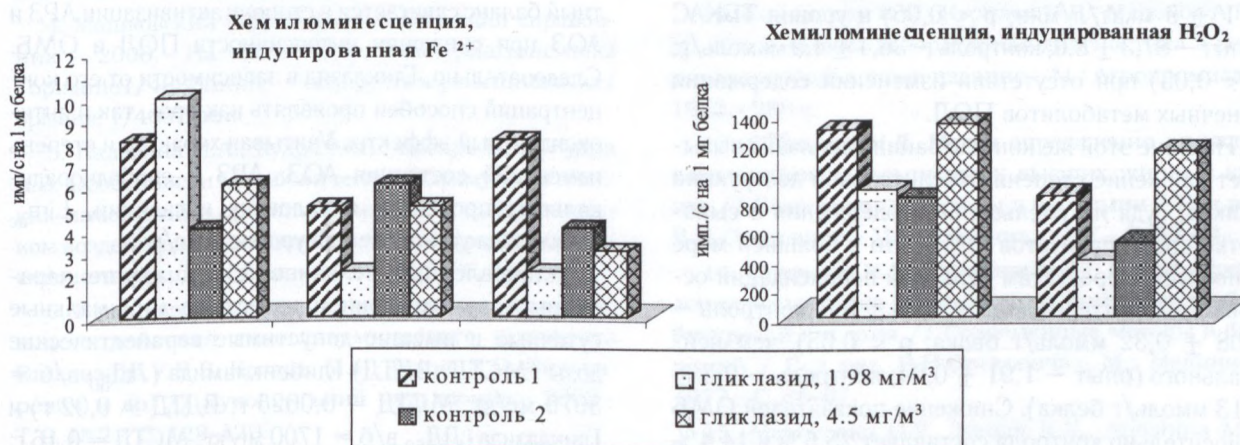
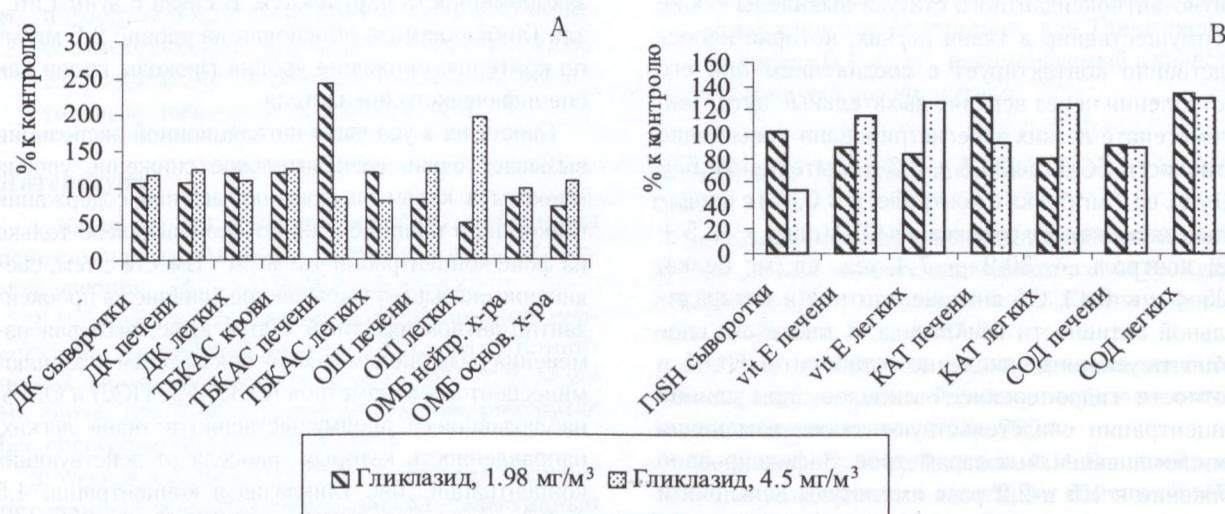
приводящей к снижению или даже исчезновению гипогликемического эффекта [23]. При этом не исключается и токсическое действие высокой концентрации АДС непосредственно как на рецепторы слизистой дыхательных путей, так и на функциональное состояние организма в целом.

Острая ингаляция Гликлазида также вызывает изменения уровня глюкозы в крови: в сторону снижения на фоне концентрации 4,5 мг/м³ (исходно –  $4,0 \pm 0,6$ ; через 4 ч –  $3,4 \pm 0,7$  ммоль/л) и повышения на уровне 1,98 мг/м³ (исходно –  $3,9 \pm 0,4$ ; через 4 ч –  $4,5 \pm 0,4$  ммоль/л). При этом значения данного показателя не выходили за пределы колебаний физиологической нормы, не превышая 15% относительно исходного фона, и были статистически не достоверными. На уровне 4,5 мг/м³ отмечали достоверное повышение в 1,5 раза содержания гликогена в гомогенате печени (до  $1671 \pm 132$  в опыте при  $1112 \pm 42$  мкг/100 мг ткани в контроле;  $p < 0,05$ ), а при ингаляции Гликлазида в концентрации 1,98 мг/м³ – наоборот снижение этого показателя в 1,9 раза (опыт –  $2754 \pm 408$ ; контроль –  $5237 \pm 472$  мкг/100 мг ткани;  $p < 0,05$ ). Выявленные эффекты могут быть связаны с изменением активности ферментов, участвующих в процессах гликогенеза и гликогенолиза. Изменения биохимических показателей, характеризующих состояние белкового и липидного метаболизма, при однократном ингаляционном поступлении Гликлазида не зарегистрированы. Однако следует отметить сдвиг в сторону повышения уровня общих липидов и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови, хотя и недостоверный. Возможно, более продолжительное ингаляционное воздействие Гликлазида может привести к статистически значимым нарушениям в сфере липидного обмена, характерным для его побочного действия.

Учитывая наличие антиоксидантной активности Гликлазида, в условиях ингаляционного воздействия особое внимание уделялось изучению его возможного влияния на состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза у крыс. Биохимическими иссле-

дованиями установлено, что при ингаляции в концентрации  $4,5 \text{ мг/м}^3$  в ткани легких активизируется ферментативное звено системы АОЗ в виде повышения активности КАТ (до  $24,0 \pm 1,8$  в опыте при  $20,3 \pm 1,2$  мкат/л/мин в контроле;  $p < 0,05$ ) и СОД (опыт —  $26,6 \pm 1,8$ ; контроль —  $20,4 \pm 1,4$  усл. ед./мг белка;  $p < 0,05$ ). Выявлено также повышение содержания витамина Е в гомогенате легких (опыт —  $3,53 \pm 0,20$ ; контроль —  $2,78 \pm 0,13$  нмоль/мг белка;  $p < 0,05$ ), что, очевидно, связано с его мобилизацией из жировых депо. Однако при этом существенно снижается уровень ГлШ в сыворотке крови (опыт —  $9,1 \pm 1,9$ ; контроль —  $17,2 \pm 1,7$  мг/100 мл;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует об истощении глутатионового звена

системы АОЗ (рис. 2). Параллельно с изменениями биохимических показателей ПОЛ и АОЗ отмечали увеличение в гомогенате легких кинетических параметров хемилюминесценции: амплитуды вспышки и светосуммы  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ХЛ в 1,6 и 2,2 раза соответственно (рис. 3). Эти изменения могут интегрально отражать угнетение системы АОЗ и антирадикальной защиты (АРЗ) в ткани легких в целом. Следовательно, в данном случае индукция ферментов АОЗ при значительном расходе глутатионового ресурса не компенсирует интенсификацию ПОЛ, что проявляется в виде накопления в ткани легких одного из конечных его продуктов — оснований Шиффа (опыт —  $47,3 \pm 7,1$ ; контроль —  $24,3 \pm 2,8$  усл. ед./мг белка;  $p < 0,05$ ).



При воздействии Гликлазида в концентрации  $4,5 \text{ мг/м}^3$  в микросомальной фракции печени отмечали изменения хемилюминесцентных параметров, аналогичные тем, которые выявлены в гомогенате легких, но несколько менее выраженные. Зарегистрировано повышение в 1,5 раза амплитуды вспышки  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ХЛ (опыт —  $231 \pm 25$ ; контроль —  $154 \pm 11$  имп./с/мг белка;  $p < 0,05$ ) и в 1,6 раза светосуммы  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ХЛ (опыт —  $108 \pm 15$ ; контроль —  $66 \pm 2$  имп./с/мг белка;  $p < 0,05$ ), что также подтверждает угнетающий эффект Гликлазида на систему АОЗ и АРЗ.

В условиях ингаляции Гликлазида в концентрации  $1,98 \text{ мг/м}^3$  изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного статуса выявлены также преимущественно в ткани легких, которая непосредственно контактирует с соединением при его поступлении через верхние дыхательные пути. Так, в гомогенате легких зарегистрировано повышение активности СОД (до  $35,5 \pm 3,3$  в опыте при  $26,6 \pm 1,9$  усл. ед./мг белка в контроле;  $p < 0,05$ ) с параллельным снижением содержания ОШ (опыт —  $15,5 \pm 2,2$ ; контроль —  $30,2 \pm 7,4$  усл. ед./мг белка;  $0,05 < p < 0,1$ ). Об антиоксидантной и антирадикальной активности Гликлазида, а также его способности ускорять окисление метаболитов ПОЛ, в частности гидроперекисей липидов, при данной концентрации свидетельствуют также изменения хемилюминесцентных параметров. Зафиксировано снижение в 1,5 и 2,2 раза амплитуды вспышки и светосуммы  $\text{H}_2\text{O}_2$ -ХЛ и снижение в 4 раза светосуммы  $\text{Fe}^{2+}$ -ХЛ в гомогенате легких (рис. 3). Между тем, в гомогенате печени отмечали лишь повышение активности КАТ (опыт —  $145 \pm 3$ ; контроль —  $111 \pm 9$  мкат/л/мин;  $p < 0,05$ ) и уровня ТБКАС (опыт —  $87,3 \pm 8,9$ ; контроль —  $36,4 \pm 4,9$  мкмоль/г;  $p < 0,05$ ) при отсутствии изменений содержания конечных метаболитов ПОЛ.

На фоне этой же концентрации Гликлазид вызывает снижение степени окислительной деструкции белков, судя по уменьшению содержания в сыворотке крови продуктов ОМБ, что в большей мере относится к продуктам белковой пероксидации основного характера (опыт —  $3,08 \pm 0,6$ ; контроль —  $4,08 \pm 0,32$  ммоль/г белка;  $p < 0,05$ ), чем нейтрального (опыт —  $1,91 \pm 0,24$ ; контроль —  $2,3 \pm 0,13$  ммоль/г белка). Снижение показателей ОМБ относительно контроля составляет 25,5% и 14,4% соответственно. Изменения такой направленности указывают на уменьшение выраженности свободнорадикальных процессов на системном (организ-

менном) уровне и обусловлены проявлением антиоксидантной активности Гликлазида в данных условиях экспозиции. Эффект угнетения белковой пероксидации в определенной степени коррелирует с данными о снижении активности ПОЛ.

Таким образом, в результате выполненных исследований установлено, что Глибенкламид при остром ингаляционном поступлении в организм проявляет выраженную специфическую активность в виде сахароснижающего эффекта. Следует отметить, что при относительно низких уровнях его воздействия ( $1,6$ – $6,4 \text{ мг/м}^3$ ) такого характера изменения являются дозозависимыми, в то время как при более высокой интенсивности ингаляции эта закономерность нарушается. В связи с этим  $\text{Lim}_{ac}$  для Глибенкламида обоснован на уровне  $2,6 \text{ мг/м}^3$  по критерию снижения уровня глюкозы крови как специфического показателя.

Гликлазид в условиях ингаляционной экспозиции вызывает очень незначительное снижение уровня глюкозы в крови на фоне повышения содержания гликогена в ткани печени, которое выявлено только на фоне концентрации  $4,5 \text{ мг/м}^3$ . Вместе с тем, соединение оказывает выраженное влияние на прооксидантно-антиоксидантный статус крыс, вызывая изменения ряда биохимических показателей и хемилюминесцентных параметров АОЗ, АРЗ, ПОЛ и ОМБ, наблюдавшиеся преимущественно в ткани легких, направленность которых зависела от действующих концентраций. Так, Гликлазид в концентрации  $4,5 \text{ мг/м}^3$  в ткани легких вызывает снижение активности системы АОЗ и АРЗ, сопровождающееся некоторой активизацией ПОЛ; под влиянием препарата в концентрации  $1,98 \text{ мг/м}^3$  прооксидантно-антиоксидантный баланс сдвигается в сторону активизации АРЗ и АОЗ при снижении интенсивности ПОЛ и ОМБ. Следовательно, Гликлазид в зависимости от его концентраций способен проявлять как про-, так и антиоксидантные эффекты. Учитывая характер и степень изменений состояния АОЗ, АРЗ и свободнорадикальных процессов в условиях ингаляции,  $\text{Lim}_{ac}$  Гликлазида установлен на уровне  $2 \text{ мг/м}^3$ .

Установленные величины  $\text{Lim}_{ac}$ , другие параметры токсикометрии и известные минимальные суточные и высшие допустимые терапевтические дозы (МСТД, ВДТД) Глибенкламида ( $\text{ЛД}_{50} \text{ в/б} = 3070 \text{ мг/кг}$ ; МСТД =  $0,0025 \text{ г}$ ; ВДТД =  $0,02 \text{ г}$ ) и Гликлазида ( $\text{ЛД}_{50} \text{ в/б} = 1700 \text{ мг/кг}$ ; МСТД =  $0,16 \text{ г}$ ; ВДТД =  $0,32 \text{ г}$ ) использованы при получении расчетных величин ориентировочно безопасного уровня воздействия (ОБУВ) по формулам, реко-

мендованным методическими указаниями [24]. В результате ОБУВ Глибенкламида в воздухе рабочей зоны составляет 0,01 мг/м<sup>3</sup>, который утвержден в законодательном порядке. Для Гликлазида ОБУВ обоснован на уровне 0,4 мг/м<sup>3</sup>, который и рекомендован в качестве гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны.

## Выводы

1. Гипогликемические средства Глибенкламид и Гликлазид являются практически нетоксичными по критерию ЛД<sub>50</sub>. Глибенкламид проявляет слабую кумулятивную активность, Гликлазид — способность к кожной резорбции, при подостром воздействии (500 мг/кг и 700 мг/кг соответственно) вызывают гипогликемию, сопровождаемую в случае Гликлазида незначительным снижением активности АОЗ.

## Литература

1. Корпачев В.В. Калиевые каналы и механизмы действия производных сульфонилмочевины // Укр. мед. часопис.— 2002.— Т. 6, № 3.— С. 16–22.
2. Недосугова Л.В. Глибенкламид (Манинил): перспективы применения на пороге XXI века // Клиническая фармакология и терапия.— 1998.— Т. 7, № 2.— На сайте: [http://www.mosmed.ru/medic/preparats/ber\\_chem/maninil/maninil-st1.htm](http://www.mosmed.ru/medic/preparats/ber_chem/maninil/maninil-st1.htm)
3. Weekes A.J. Диабетон MR — гликлазид модифицированного высвобождения: новый b-селективный сульфониламидный препарат с однократным суточным приемом как препарат первого выбора для лечения сахарного диабета II типа // Укр. мед. часопис.— 2002.— Т. 6, № 2.— С. 6–14.
4. Машковский М.Д. Фармакологический справочник — 2006.— На сайте: <http://www.pharmnews.kz/opisanie1/4633.html>; <http://www.pharmnews.kz/opisanie1/4637.html>
5. Палагина И.А., Кудря М.Я., Козарь В.В., Кудря А.В. Особенности метаболических и иммунологических изменений в организме крыс при субхроническом воздействии анитидиабетических средств // Токсикологический вестник.— 2008.— № 2.— С. 16–21.
6. К вопросу о возможных механизмах повреждающего действия гипогликемического препарата Гликлазида / В.В. Козарь, М.Я. Кудря, Л.П. Пивоваревич и др. // Буковинський мед. вісник.— 2005.— Т. 9, № 2.— С. 128–129.
7. Токсичность некоторых пероральных антидиабетических соединений при различных путях поступления в организм / С.В. Иванов, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко и др. // Эндокринология.— 1999.— Т. 4, № 2.— С. 232.
8. Характеристика токсикодинаміки глібенкламиду при різних шляхах надходження / М.Я. Кудря, С.Ю. Хіпко, Н.В. Устенко та ін. // Клінічна фармація.— 1997.— Т. 1, № 1.— С.97–99.
9. ГОСТ 12.1.007–76. ССБТ. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.— М.: Изд. официальное, 1983.— 295 с.
10. Прохорова М.И., Тушикова З.Н. Большой практикум по углеводному и липидному обмену.— Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1965.— 218 с.
11. Панченко Н.И. Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии.— Харьков, 1991.— 116 с.
12. Кондрахин И.П., Курилов Н.В., Малахов А.Г. и др. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочное издание.— М.: Агропромиздат, 1985.— 286 с.
13. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— С. 63–64.
14. Стальная И.Д., Гаришвили Г.Т. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н.Ореховича.— М.: Медицина, 1977.— С. 66–67.
15. Moshynska O.V., Tretiak N.N., Anoshina M.Y., Yagovdick M.V. Hemoglobin- induced lipid peroxidation in anemia // Лікарська справа.— 2001.— № 4.— С. 39–43.

16. Мишенева В.С., Горюхина Т.А. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных // *Вопр. онкологии.*– 1968.– Т. 14, № 10.– С. 46–49.
17. Hansen L.G., Warwick W.J. Fluorometric micromethod for fat tocoferol // *Clin. Biochem.*– 1970.– V.30.– P. 225–229.
18. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майоров И.Г. Метод определения активности каталазы // *Лаб. дело.*– 1988.– № 1.– С. 16.
19. Костюк В.А., Потопович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // *Вопр. мед. химии.*– 1990.– № 2.– С. 88–91.
20. Владимиров В.А., Сулов Т.Б. Сверхслабое свечение в биологии // *Тр. МОИП.*– М.: Наука, 1974.– С. 38–51.
21. Bredford M.M. A rapid and sensitive method for quantification of microgram quantities of proteins utilizing the protein-dye binding // *Anal. Biochem.*– 1976.– V. 72.– P. 248–252.
22. Мешишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // *Буковинський мед. вісник.*– 1998.– Т. 2, № 1.– С. 156–158.
23. Галлер Г., Штрауценберг С. Пероральная терапия диабета / Пер. с нем. Я.О. Олышанского.– М.: Медицина, 1973.– 342 с.
24. Методичні вказівки з обґрунтування ГДК лікарських засобів у повітрі робочої зони і атмосферному повітрі населених місць: МВ 1.1.5 – 121 – 2005 / МОЗ України, Держ. сан.-епід. служба; Розроб.: Омелянець Т.Г., Іутинська Г.О., Коваленко Н.К. та ін. – К., 2005.– 30с.

**Кудря М.Я., Палагіна І.А., Устенко Н.В., Мельниківська Н.В.**

### **ТОКСИКОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНГАЛЯЦІЙНОГО ВПЛИВУ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ЗАСОБІВ – ПОХІДНИХ СУЛЬФОНІЛСЕЧОВИНИ ЯК ШКІДЛИВИХ ЧИННИКІВ ВИРОДНИЧОГО СЕРЕДОВИЩА**

**ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України», м. Харків**

В роботі представлені результати експериментальних досліджень особливостей токсичної дії гіпоглікемічних засобів – Глібенкламіда та Гліклазиду (похідні сульфонілсечовини) в умовах гострої інгаляційної експозиції. Показано, що Глібенкламід має виражений гіпоглікемічний ефект, а Гліклазид здатний порушувати прооксидантно-антиоксидантний баланс в тканині легень. Ці ефекти обумовлені особливостями як їх специфічної фармакологічної, так і побічної дії. Порогові концентрації, які встановлені з урахуванням критеріїв токсичності, використані при гігієнічному регламентуванні цих лікарських засобів у повітрі робочої зони.

**Ключові слова:** гіпоглікемічні засоби, гостра інгаляція, порогові концентрації, гігієнічне регламентування

**Kudrya M.J., Palagina I.A., Ustenko N.V., Melnikovskaya N.V.**

### **TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF INHALATION EXPOSURE TO HYPOGLYCEMIC DRUGS – DERIVATIVES OF SULPHONILUREA AS HARMFUL FACTORS OF THE WORK ENVIRONMENT**

**S.I. «V.Y.Danilevskiy Institute of Endocrine Pathology Problems of Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkov**

The paper presents the results of the experimental study on peculiarities of the toxic effect of two hypoglycemic drugs, Glybenclamide and Glyclaside (derivatives of sulphonilurea), in conditions of an acute inhalation exposure. It is shown that Glybenclamide can cause a significant hypoglycemic effect, and Glyclaside is capable to disorder the prooxidant-antioxidant balance in the lung tissue. These effects are provided by peculiarities of both its specific pharmacologic and side effects. The threshold concentrations, that were established with due account of the criteria of toxicity, were used for hygienic standardization of these drugs in the working zone air.

**Key words:** hypoglycemic drugs, acute inhalation, threshold concentrations, hygienic standardization

*Поступила: 15.07.2008*

**Контактное лицо:** Кудря Мария Яковлевна, зав. лаборатории токсикологии и гигиенического регламентирования лекарственных средств, канд. биол. наук, ст. науч. сотр., ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины», л. Артема 10, г. Харьков, 61002, тел. (057) 700-45-36, e-mail: [lab-tox@ukr.net](mailto:lab-tox@ukr.net).