

DOI <https://doi.org/10.32782/2786-9067-2025-29-7>

УДК 614.71:[615.244.099: 66.09]:001.89 (083.7)

ТОКСИКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНОГО НОРМАТИВУ ДОПУСТИМОГО ВМІСТУ АНТРАЛЮ® В ПОВІТРІ РОБОЧОЇ ЗОНИ

Кузьмінов Б.П., Зазуляк Т.С., Кузьмінов О.Б., Лукасевич Н.Ф., Генік І.Д.

ДНП Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Анотація. Антраль® – вітчизняний гепатопротектор для лікування гострих і хронічних гепатитів різного генезу, неалкогольної жирової хвороби печінки, а також препарат вибору за таких нозологічних станів, як атеросклероз, порушення згортання крові, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, обструктивна нефропатія, ускладнена інфекційно-запальним процесом тощо, за їх самостійного перебігу або на тлі хронічної патології печінки.

В умовах хіміко-фармацевтичного виробництва Антраль® у вигляді аерозолю поступає в повітря виробничих приміщень і може негативно впливати на працівників, що зумовлює необхідність розроблення медико-санітарного нормативу допустимого вмісту в повітрі робочої зони.

Метою роботи було експериментальне встановлення параметрів токсичності Антралю® з визначенням характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин і обґрунтуванням гранично допустимої концентрації в повітрі робочої зони.

Антраль® досліджували в гострих, підгострих і хронічних експериментах. Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках і кролях). Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що Антраль® за параметрами гострої пероральної токсичності належить до 3 класу небезпечності, за параметрами гострої інгаляційної токсичності – до 2 класу небезпечності, не володіє шкірно-резорбтивною та місцево-підразнювальною дією за нанесення на шкіру та слизові оболонки. У тесті субхронічної токсичності виявлено середню кумулятивну активність Антралю®. Алергенна дія Антралю® в дослідях на тваринах не виявлена. Незалежно від дози Антраль® знижує виживання сперматозоїдів.

Гранично допустиму концентрацію Антралю® в повітрі робочої зони обґрунтовано на рівні 5,0 мг/м³, аерозоль, 2 клас небезпечності.

Ключові слова: Антраль®, параметри токсичності, гранично допустима концентрація, повітря робочої зони.

Вступ. Антраль® – вітчизняний гепатопротектор для лікування гострих і хронічних гепатитів різного генезу, неалкогольної жирової хвороби печінки [5], а також препарат вибору за таких нозологічних станів, як атеросклероз, порушення згортання крові, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, обструктивна нефропатія, ускладнена інфекційно-запальним процесом тощо, за їх самостійного перебігу або на тлі хронічної патології печінки [7].

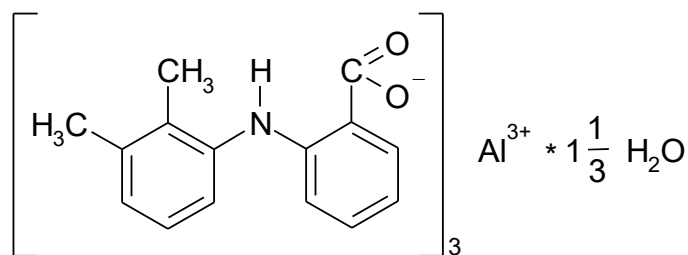
Механізм дії препарату зумовлений властивостями як алюмінію, так і мефенамінової кислоти, які входять до його складу, та пов'язаний із запобіганням накопиченню гідропероксидів ліпідів, зв'язуванням вільних радикалів у крові та тканинах організму, активацією ендогенної антиоксидантної системи захисту організму, стимулюванням процесів тканинного дихання внаслідок активації системи цитохромів, завдяки чому сприяє відновленню глікогену- та білково-синтетичної функції печінки, а також ліпотропної функції печінки, покращується синтез фосфоліпідів, що приводить до стимуляції репаративних процесів у печінці, зменшення ступеня ураження гепатоцитів і клітин Купфера, покращення енергозабезпечення і нормалізації функціонування монооксигеназних систем, результатом чого є покращення антитоксичної функції печінки [6].

В умовах хіміко-фармацевтичного виробництва Антраль® у вигляді аерозолю поступає в повітря виробничих приміщень і може негативно впливати на працівників, що зумовлює необхідність розроблення медико-санітарного нормативу допустимого вмісту в повітрі робочої зони

Мета дослідження. Експериментальне встановлення параметрів токсичності Антралю® з визначенням характеру біологічної дії на організм теплокровних тварин і обґрунтуванням гранично допустимої концентрації (далі – ГДК) у повітрі робочої зони.

Матеріали та методи. Хімічна назва за IUPAC: трис-[N-(2,3-диметилфеніл)антранілат] алюмінію гідрат. Синоніми: Антраль, Antralum®. За агрегатним станом Антраль® – порошок світло-жовтого кольору із зеленкуватим відтінком. Відносна молекулярна маса: M_r 771,8383, емпірична формула: $C_{45}H_{42}N_3O_6Al \times 4/3H_2O$.

Структурна формула:



Розчинність: практично нерозчинний у воді, помірно розчинний у хлороформі, етиловому спирті, ацетоні та гексані [1].

Максимальна допустима терапевтична доза (далі – МДТД) Антралю® становить 200 мг, найвища допустима терапевтична доза (далі – НДТД) – 600 мг [3].

Виробник субстанції та лікарського засобу Антраль® АТ «Фармак». Кількість працівників на виробництві – 27 апаратників синтезу. Упродовж року використовується 10 000 кг субстанції.

Робота була проведена на лабораторних тваринах (білих щурах-самцях, білих мишах-самцях, мурчаках і кролях), які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Тварини в експериментальних групах отримували стандартний гранульований корм із необмеженим доступом до питної води. Під час проведення досліджень на тваринах дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм і вимог згідно з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та наукових цілей [8] та «Порядком проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» [4].

Результати дослідження. Параметри гострої токсичності Антралю® за внутрішньошлункового введення встановлювали на 2-х видах лабораторних тварин. У дослідях використовували статевозрілих безпородних білих щурів із масою тіла 200–220 г та білих безпородних мишей – 20–24 г. Експериментальні групи включали по 6–10 особин кожна, склалися шляхом формування ранжованих рядів за зростанням маси тіла. Антраль® вводили як водні суспензії в дозах від 650 до 750 мг/кг.

Однократне пероральне введення Антралю® в дозах від 650 до 750 мг/кг викликало розвиток гострого отруєння, у клінічній картині якого спостерігались симптоми ураження центральної нервової системи. У разі введення препарату в дозі 750 мг/кг у білих мишей спостерігалось короткочасне збудження (тварини безладно пересуваються по клітці), після чого рухова активність знижувалась, тварини залягали на живіт, дихання нечасте спастичне; надалі – періодичні корчі. Загибель білих щурів і білих мишей реєструвалась упродовж 1 доби. Середня смертельна доза (DL_{50}) Антралю® для білих мишей-самців становить 687 (660,6–714,5) мг/кг, білих щурів-самців – 1 255 мг/кг, білих щурів-самок – 1 520 мг/кг (3 клас небезпечності згідно із класифікацією, наведеній у наказі Міністерства охорони здоров'я України № 1192 [2]). Коефіцієнт видової чутливості (далі – КВЧ) дорівнює 2,21 і свідчить про слабо виражену

міжвидову чутливість тварин до дії препарату. Середній ефективний час загибелі $[ET_{50(1)}]$ для білих мишей – менше 24 годин.

10-кратне занурювання хвостів білих мишей у насичений розчин Антралю® (час експозиції – 2 години) не викликало загибелі тварин, змін на шкірі та видимих ознак гострої інтоксикації.

Унесення 50 мг Антралю® в кон'юнктивальний мішок ока кроля не спричиняло подразнювальної дії (0 балів за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska [10]).

Однократну інгаляційну дію Антралю® вивчали шляхом інтраназального ведення препарату білим щурам-самцям у кількості 50 мг (2 000,0 мг/м³). Після введення препарату у тварин спостерігалась адинамія, порушення ритму дихання. Загибелі тварин за весь період спостереження не відмічено. Розрахункова середня смертельна концентрація (CL_{50}) препарату для білих щурів-самців становить 3 253,5 мг/м³ (2 клас небезпечності [2]).

Для встановлення порога гострої інгаляційної дії (Lim_{ac}) Антралю® вводили інтраназально білим щурам-самцям у концентраціях 150,0 та 50,0 мг/м³.

Вибір критеріїв оцінювання токсичної дії препарату проводили з урахуванням літературних даних. Критеріями токсичної дії на організм тварин були: загальний стан тварин, вміст гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, глюкози, білірубину у крові, лейкоцитарна формула, тимолова проба, активність АсАТ, АлАТ, лужної фосфатази, вміст загального білка, сечовини, креатиніну, хлоридів, циркулюючих імунокомплексів (у сироватці крові), показники фагоцитозу, протромбіновий індекс, поведінкові реакції, сумаційно-пороговий показник (далі – СПП), морфологічні зміни у внутрішніх органах.

За результатами досліджень було встановлено, що однократний інгаляційний вплив Антралю® не приводив до загибелі піддослідних тварин і клінічних симптомів інтоксикації за винятком незначного зниження рухової активності впродовж 2–4 годин від початку експерименту.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 150,0 мг/м³, на 1 добу статистично достовірно зменшувався протромбіновий час на 25%, збільшувалися протромбіновий індекс – на 29,7%, фагоцитарний індекс – на 13,6%, фагоцитарна активність – на 16,4%. На 2 добу спостерігалось зменшення протромбінового часу на 20,7%, збільшувалися протромбіновий індекс – на 30,2%, фагоцитарний індекс – на 15,4%. Зміни решти досліджуваних показників були недостовірні.

За дії препарату в концентрації 50,0 мг/м³ у піддослідних тварин статистично достовірних змін досліджуваних показників не спостерігалось.

За порогову концентрацію в разі однократного інгаляційного впливу (Lim_{ac}) Антралю® визначено концентрацію 150,0 мг/м³.

Для визначення кумулятивної активності Антралю® був проведений експеримент за методикою Lim et al [9]. Препарат вводили білим щурам-самцям у вигляді водного розчину починаючи з 0,1 DL_{50} (122,5 мг/кг) і вище шляхом збільшення дози в 1,5 раза кожні 4 доби. Усього було проведено 24 введення. Загибель тварин відмічалась починаючи з 5 доби. У клінічній картині отруєння спостерігався пригнічений стан, відсутність апетиту, тварини різко реагували на зовнішні подразники. Сумарна DL_{50} становила 2 900 мг/кг.

Коефіцієнт кумуляції (далі – Кк) дорівнює 2,3 і свідчить про середню кумулятивну активність Антралю®.

Для встановлення порогової концентрації за хронічного інгаляційного впливу (Lim_{ch}) Антралю® проведено експериментальні дослідження за умов 4-місячного інтраназального введення речовини білим щурам-самцям у дозах, що відповідали концентраціям у повітрі, – 16, 38 і 128 мг/м³.

Критеріями токсичного впливу були використані інтегральні та специфічні показники (загальний аналіз і біохімічні показники крові, СПП, поведінкові реакції).

За дії препарату в усіх концентраціях упродовж усього терміну дослідження загибелі тварин не спостерігалось. Поведінка, зовнішній вигляд щурів, споживання їжі та води в дослідних групах суттєво не відрізнялися від таких у групі контролю.

За патоморфологічних досліджень значущих відмінностей у гістологічній картині досліджуваних тканин контрольної та експериментальних груп тварин не виявлено.

У піддослідних тварин, яких піддавали впливу препарату в концентрації 128 мг/м³, статистично достовірно змінювалися поведінкові реакції та збільшувалася СПП. Концентрацію Антралю® у 38 мг/м³ за показниками зміни СПП визначено як поріг хронічної інгалаційної дії (Lim_{ch}). Рівень Антралю® 16 мг/м³ не викликав змін досліджуваних показників.

Алергенна дія Антралю® в дослідях на мурчаках не виявлена.

Дослідженнями цитотоксичної дії на свіжоотриманих еякулятив бугаїв встановлено, що незалежно від дози Антралю® знижує виживання сперматозоїдів [11].

Беручи до уваги встановлені параметри токсичності (DL_{50} , КВЧ, $ET_{50(1)}$, CL_{50} , Lim_{ac} , Кк, Lim_{ch}), медико-санітарним нормативом допустимого вмісту Антралю® в повітрі робочої зони запропоновано рівень 5,0 мг/м³, аерозоль, 2 клас небезпечності.

Висновки.

1. Трис-[N-(2,3-диметилфеніл)антранілат] алюмінію гідрат (Антраль®) за параметрами гострої токсичності за одноразового внутрішньошлункового введення відносять до помірно небезпечних речовин (3 клас небезпечності), за однократного інгалаційного впливу – до високонебезпечних речовин (2 клас небезпечності).

2. Трис-[N-(2,3-диметилфеніл)антранілат] алюмінію гідрат (Антраль®) володіє сильною кумулятивною активністю, не проявляє подразнювальної дії в разі потрапляння на шкіру та слизові оболонки, шкірно-резорбтивний і алергенний ефекти не виявлено. Незалежно від дози знижує виживання сперматозоїдів.

3. ГДК трис-[N-(2,3-диметилфеніл)антранілат] алюмінію гідрату (Антралю®) у повітрі робочої зони рекомендується на рівні 5 мг/м³, аерозоль, 2 клас небезпечності.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антраль. Вікіпедія. URL: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C>.
2. Державні медико-санітарні нормативи допустимого вмісту хімічних речовин у повітрі робочої зони (затверджені наказом МОЗ від 09.07.2024 р. № 1192, зареєстрованим у Мін'юсті 24.08.2024 р. за № 1107/42452). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1107-24#Text>.
3. Нормативно-директивні документи МОЗ України. Інструкція для медичного застосування препарату Антраль® (Antralum®). URL: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8358#:~:text=/>
4. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах : наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 н/ № 249. Офіційний вісник України. 2012. № 24. С. 82.
5. Самогальська О.Є. Ефективність препарату «Антраль» при неалкогольній жировій хворобі печінки. Лікарські засоби. 2009. № 5. С. 85–88.
6. Фролов В.М., Григор'єва Г.С., Лоскутова І.В. Досвід і перспективи застосування нового препарату «Антраль» у клінічній практиці. Фармакологічний вісник. 2000. № 2. С. 2–5.
7. Чертова Н.М. Ефективність використання «Антралю» в комплексному лікуванні виразкової хвороби на фоні хронічної патології гепатобіліарної системи. Проблеми екології та медичної генетики і клінічної імунології. 1999. № 3. С. 268–278.
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes : European Communities (EC). Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series № 123. URL: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.
9. Lim R.K., Rink K.G., Glass, H.G. et al. A method for the determination of acute and subchronic median effective doses. Archives Intern. Pharmacodynam. 1961. V. 130. P. 336–353.
10. Maida A., Chrusaievska K. Medicine Pracy. 1965. Vol. XXXIV. P. 321–396.
11. Matysik S.I., Kuzminov B.P., Ostapiv D.D. Cytotoxic action of hepatoprotector Antral on bull sperm. Hygiene & Sanitation. 2020. № 99 (2). P. 206–209.

REFERENCES

1. Antral. Vikipediia [Antral. Wikipedia]. Retrieved from: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BD%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BB%D1%8C>.
2. Derzhavni medyko-sanitarni normatyvy dopustymoho vmistu khimichnykh rechovyh u povitri robochoi zony (zatverdzeni nakazom MOZ vid 09.07.2024 r. № 1192, zareiestrovanyh u Miniusti 24.08.2024 r. za № 1107/42452) [State medical and sanitary standards for the permissible content of chemical substances in the air of the working area (approved by the order of the Ministry of Health dated 09.07.2024 № 1192, registered in the Ministry of Justice on 24.08.2024 under № 1107/42452)]. Retrieved from <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1107-24#Text>.
3. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannia preparatu Antral® (Antralum®) [Regulatory and directive documents of the Ministry of Health of Ukraine. Instructions for medical use of the drug Antral® (Antralum®)]. Retrieved from <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=8358#:~:text=>.
4. Poriadok provedennia naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh: nakaz Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy vid 01.03.2012 № 249 [The procedure for research and experiments on animals by scientific institutions: Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine dated March 1, 2012 № 249]. *Ofitsiyni visnyk Ukrainy*. 2012.24:82.
5. Samohalska, O.Ie. (2009). Efektyvnist preparatu “Antral” pry nealkoholnii zhyrovii khvorobi pechinky [The effectiveness of the drug “Antral” in non-alcoholic fatty liver disease]. *Likarski zasoby*. 5, 85–88 [in Ukrainian].
6. Frolov, V.M., Hryhorieva, H.S., & Loskutova, I.V. (2000). Dosvid i perspektyvy zastosuvannia novoho preparatu “Antral” u klinichnii praktytsi. [Experience and prospects of using the new drug “Antral” in clinical practice]. *Farmakolohichniy visnyk*. 2, 2–5 [in Ukrainian].
7. Chertkova, N.M. (1999). Efektyvnist vykorystannia Antraliu v kompleksnomu likuvanni vyrazkovoï khvoroby na foni khronichnoi patolohii hepatobiliarnoi systemy [The effectiveness of using Antral in the complex treatment of peptic ulcer disease against the background of chronic pathology of the hepatobiliary system]. *Problemy ekolohii ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii*. 3, 268–278 [in Ukrainian].
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. *European Treaty Series № 123*. Retrieved from <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.
9. Lim, R., Rink, K., Glass, H., et al. (1961). A method for the evaluation of cumulating and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Int. Pharmacodyn*. 130: 335–336.
10. Maida, A., & Chrusaielska, K. *Medicine Pracy* [Occupational Medicine]. 1965.Vol. XXXIV. P. 321–396.
11. Matysik, S.I., Kuzminov, B.P., & Ostapiv, D.D. (2020). Cytotoxic action of hepatoprotector Antral on bull sperm. *Hygiene & Sanitation*. 99 (2), 206–209.

**TOXICOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE MEDICAL
AND SANITARY STANDARD FOR THE PERMISSIBLE CONTENT
OF ANTRAL® IN THE AIR OF THE WORKING AREA**

Kuzminov B.P., Zazuliak T.S., Kuzminov O.B., Lukasevych N.F., Genyk I.D.

Abstract. Antral® is a domestic hepatoprotector for the treatment of acute and chronic hepatitis of various genesis, non-alcoholic fatty liver disease, as well as a drug of choice for such nosological conditions as atherosclerosis, blood clotting disorders, diabetes mellitus, coronary heart disease, obstructive nephropathy complicated by infectious and inflammatory processes, etc. in their independent course or against the background of chronic liver disease.

In the conditions of chemical and pharmaceutical production, Antral® in the form of an aerosol enters the air of production facilities and can adversely affect workers, which necessitates the development of a health standard for the permissible content in the air of the working area.

The aim of the study was to experimentally determine the toxicity parameters of Antral® to assess the nature of its biological effect on the body of warm-blooded animals and to substantiate the maximum permissible concentration in the air of the work area.

Antral® was studied in acute, subacute and chronic experiments. The work was carried out on laboratory animals (male white rats, male white mice, guinea pigs and rabbits). Experimental studies have established that Antral® belongs to the 3rd hazard class in terms of acute oral toxicity, to the 2nd hazard class in terms of acute inhalation toxicity, and has no skin-resorptive and local irritant effects when applied to the skin and mucous membranes. In the subchronic toxicity test, the average cumulative activity of Antral® was found. No allergenic effect of Antral® was detected in animal studies. Regardless of the dose, Antral® reduces sperm survival. The maximum permissible concentration of Antral® in the air of the working area is justified at the level of 5,0 mg/m³ aerosol, hazard class 2.

Key words: *Antral®, toxicity parameters, maximum permissible concentration, air of working area.*

Кузьмінов Борис Павлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8693-1046>

Зазуляк Тетяна Степанівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>

Кузьмінов Олександр Борисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-8676>

Лукашевич Надія Федорівна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-125>

Геник Ігор Дмитрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8877-1982>