

DOI: <https://doi.org/10.51922/1818-426X.2022.4.39>

*Е. К. Власенко, В. Н. Гапанович, Е. Н. Васильева,  
Е. Л. Бердина, С. В. Андреев, О. М. Климович,  
А. Н. Елисеенко, М. А. Бартош, Е. А. Козлова*

## **ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ И ОБОСНОВАНИЕ ПРЕДЕЛЬНО ДОПУСТИМЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД В ВОЗДУХЕ РАБОЧЕЙ ЗОНЫ И АТМОСФЕРЫ**

*ГП «Научно-практический центр ЛОТИОС», г. Минск,  
Республика Беларусь*

*Выполнена токсиколого-гигиеническая оценка фармацевтической субстанции метформина гидрохлорид при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, позволившая установить параметры ее токсикометрии, особенности биологической активности, проявляющейся слабыми кумулятивными свойствами, отсутствием кожно-резорбтивных эффектов и раздражающего действия на кожу, слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаза, без существенных признаков аллергенного действия на организм.*

*В статье определены критерии вредного действия, на основании которых разработаны гигиенические нормативы содержания субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы) и классы опасности соединения.*

**Ключевые слова:** *метформина гидрохлорид, токсичность, опасность, лабораторные животные, предельно допустимая концентрация, воздух рабочей зоны, воздух атмосферный.*

*E. K. Vlasenko, V. N. Gapanovich, E. N. Vasilyeva, E. L. Berdina,  
S. V. Andreev, O. M. Klimovich, A. N. Eliseenko, M. A. Bartosh, E. A. Kozlova*

## **TOXICOLOGICAL CHARACTERISTICS, HAZARD CLASSIFICATION AND SUBSTANTIATION OF MAXIMUM PERMISSIBLE CONCENTRATIONS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN THE AIR OF THE WORKING AREA AND ATMOSPHERE**

*A toxicological and hygienic assessment of the pharmaceutical substance of metformin hydrochloride was performed using various regimens, doses and ways of entry into the body of laboratory animals.*

*The conducted studies allowed us to establish the parameters of the toxicometry of metformin and the features of its biological action, which consist in the absence of an irritating effect on the skin and skin-resorptive properties, an allergenic effect on the body and weak cumulative properties and irritant effect on the mucous membranes of the eyes.*

*Hazard classes of the metformin hydrochloride and hygienic regulations for this substance content in the air of the working area and atmosphere have been developed.*

**Key words:** *metformin hydrochloride, toxicity, danger, laboratory animals, maximum permissible concentration, air of the work area, atmospheric air.*

В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной стоят задачи изучения поступающих в обращение химических веществ – ведущих факторов риска неблагоприятного воздействия на население, производственную и социальную инфраструктуру. В настоящее время в нашей стране наблюдается дальнейшее расширение производства новых лекарственных препаратов (ЛП), при этом одним из важных и значимых направлений государственной политики является обеспечение химической безопасности и минимизация рисков здоровью человека, реализуемых с позиций гигиенической оценки и нормирования факторов среды обитания.

С целью обеспечения безопасности производства ЛП, а также с учетом требований законодательства в области охраны труда и санитарно-эпидемиологического благополучия населения необходимо осуществление полной токсикологической оценки с обоснованием гигиенических нормативов – предельно допустимых концентраций (ПДК) содержания фармацевтических субстанций (далее – ФС) в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

В настоящее время в Республике Беларусь не проведено обоснование ПДК и классов опасности ФС метформина гидрохлорид (МФ), что и являлось целью настоящей работы.

Существующая схема медико-биологических испытаний ЛП основана на результатах длительных фундаментальных исследований и предусматривает поэтапную оценку их токсичности при различных путях и режимах воздействия на организм лабораторных животных, однако, как правило, не предполагает изучения эффектов последствия при ингаляционном поступлении в организм [1].

Аналитический обзор литературы показал, что сведения о биологических свойствах ФС МФ при ингаляционном поступлении практически отсутствуют, не представлены данные об уровне ее токсичности и опасности, о токсикодинамике и возможных механизмах токсического действия при указанном пути воздействия. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке степени токсичности и опасности, изучаемой ФС, выявления лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и раз-

работки регламентов безопасного содержания в объектах среды обитания человека – воздухе рабочей зоны и атмосферы.

### Материалы и методы

Объект исследований – ФС метформина гидрохлорид, № CAS: 1115-70-4, фармакологическая группа: гипогликемические синтетические и другие средства, эмпирическая формула:  $C_4H_{12}ClN_5$ , молекулярная масса 165,62 г/моль, внешний вид – кристаллическое твердое вещество от белого до почти белого цвета, растворимость – хорошо растворим в воде, слабо растворим в 96 % этаноле, практически не растворим в ацетоне, диэтиловом эфире и хлороформе, преимущественное агрегатное состояние в воздухе – аэрозоль.

Экспериментальные исследования проведены на аутбредных мышах, крысах и кроликах с учетом требований Инструкции № 1.1.11-12-35-2004 [2]. Обращение с животными соответствовало этическим принципам Надлежащей лабораторной практики [1].

При проведении токсикологических исследований моделировали острые, субхронические и хронические формы воздействия. В острых опытах параметры токсикометрии субстанции определяли при внутрижелудочном и ингаляционном (мыши – 2 ч, крысы – 4 ч) путях поступления в организм, с последующим расчетом среднесмертельных доз ( $DL_{50}$ ) и концентраций ( $CL_{50}$ ) методом пробит-анализа.

Способность к кумуляции изучена в субхронических экспериментах на крысах при повторном внутрижелудочном (30 суток) введении и ингаляционном (28 суток по 4 часа в сутки) воздействии.

Установление порога хронического действия ФС МФ проведено в эксперименте на крысах при ингаляционном воздействии субстанции в режиме 5 суток в неделю по 4 часа в течение 4 месяцев.

Характер кожно-резорбтивного действия устанавливали при однократном нанесении пастообразной массы исследуемого вещества на кожу белых крыс на 4 часа.

Для оценки токсического действия ФС МФ использовали комплекс методов и методик с изучением морфофункциональных показателей организма (таблица 1).

В работе использовано специализированное оборудование – распылитель твердых частиц серии RBG 1000» («PALAS», Германия) для дози-

Таблица 1. Методы исследования токсических свойств ФС МФ

Методы	Показатели
Токсикологические	Острая, субхроническая и хроническая токсичность, местно-раздражающее, ирритативное, кожно-резорбтивное и сенсibiliзирующее действие, масса тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов (ОКМ)
Гематологические	Количество эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в клетке, гемоглобин, средний объем эритроцита, гематокрит, количество лейкоцитов, лейкограмма, количество тромбоцитов, средний объем тромбоцита (анализатор клеток крови Celltac MEK6550K, «Nihon Kohden Co», Япония)
Биохимические	Аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевина, общий холестерин, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин (автоматический биохимический анализатор марки А-25, «BioSystems А25», Испания)
Гемостазиологические	Активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, фибриноген (гемокоагулометр четырехканальный СТ 2410, «SOLAR», Беларусь)
Общий анализ мочи	pH, удельный вес, глюкоза, общий белок, кетоновые тела, билирубин, уробилиноген, нитриты, лейкоциты, аскорбиновая кислота (экспресс-анализатор мочи AM-2100, «SOLAR», Беларусь)
Иммунологические	Сенсibiliзирующая способность в тесте опухания лапы мыши (ТОЛМ)
Морфологические	Макроскопическое исследование и гистологический анализ внутренних органов

рованного ингаляционного введения исследуемого вещества в организм экспериментальных животных.

Полученные экспериментальные данные для оценки достоверности подвергали статистической обработке общепринятыми методами. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез принят  $p < 0,05$ .

Величины ПДК ФС МФ в воздухе рабочей зоны и в атмосферном воздухе рассчитаны в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3].

### Результаты и обсуждение

При однократном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии ФС МФ в острых опытах на белых мышах и крысах обоего пола установлены основные количественные параметры токсичности ( $DL_{50}$ ,  $CL_{50}$ ), которые не имеют видовых различий (коэффициент видовой чувствительности КВЧ – менее 3,0), и позволяют отнести субстанцию к 3 классу опасности (умеренно опасные) согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4] (таблица 2). Гендерная чувствительность (увеличение гибели животных одного пола более чем на 20 %) – выражена, в эксперименте на крысах при внутрижелудочном введении составила более 29 %.

Изучение кожно-резорбтивных свойств ФС МФ после однократного эпикутанного воздействия пасуобразной массы (80 г исследуемой субстанции + 20 мл воды очищенной) в дозах 100 мг/кг, 500 мг/кг и 2500 мг/кг на выстриженный участок спины белых крыс обоего пола не выявило внешних признаков раздражения (эритемы и отека), интоксикации и гибели животных, динамика массы тела в опытных и контрольных группах не отличалась. Исследование структуры внутренних органов животных опытных групп на макроскопическом уровне не выявило их повреждений, также не обнаружено различий в их ОКМ по сравнению с контролем, величина  $DL_{50cut}$  достигнута не была (более 2500 мг/кг, 4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

Субхроническая токсичность при внутрижелудочном введении. Кумулятивные свойства ФС МФ изучены на самцах и самках белых крыс в дозах 1/5, 1/10 и 1/50 от  $DL_{50}$ . Результаты исследования показали, что повторное введение изучаемой субстанции в дозе 1/10  $DL_{50}$  привело к гибели 1 самки на 27 сутки эксперимента (коэффициент кумуляции  $K_{cum}$  составил 12,3), из проявлений внешних признаков интоксикации у животных обоего пола отмечали диарею через 3–4 недели введения.

Таблица 2. Параметры токсикометрии ФС МФ в острых опытах

Параметры токсикометрии	Вид животных				КВЧ самцы	КВЧ самки
	мышы-самцы	мышы-самки	крысы-самцы	крысы-самки		
$DL_{50}$ , мг/кг	3730,66	3563,94	7108,20	5500,61	1,91	1,54
$CL_{50}$ , мг/м <sup>3</sup>	10000,00	10297,13	15445,69	14554,31	1,54	1,41

При макроскопическом изучении внутренних органов установлено увеличение размеров сердца – у самцов и самок при введении ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$ , печени – у самцов и самок во всем диапазоне изученных доз, надпочечников – у самцов в дозе  $1/5 DL_{50}$ ; при поступлении исследуемой субстанции в дозе  $1/10 DL_{50}$  у самцов обнаружен единичный случай редукции надпочечника, а также у самок зарегистрировано наличие единичных случаев эрозии слизистой оболочки желудка после введения ФС МФ во всем диапазоне изученных доз.

Анализ ОКМ внутренних органов после введения ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$  выявил увеличение весовых коэффициентов сердца у самцов – в 1,3 раза, у самок – в 1,2 раза, печени у самцов и самок – в 1,2 раза, почек у самцов – в 1,1 раза, надпочечников у самцов – в 2 раза, желудка у самок – в 1,15 раза по сравнению с интактными животными. Доза  $1/10 DL_{50}$  приводила лишь к увеличению весового коэффициента печени у самцов и самок – в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ). Введение исследуемой субстанции в дозе  $1/50 DL_{50}$  не повлияло на изменение указанного показателя ни по одному из изученных внутренних органов как у самцов, так и у самок крыс.

У крыс-самок после введения исследуемой субстанции в дозах  $1/5 DL_{50}$  и  $1/10 DL_{50}$  через 1 неделю эксперимента зарегистрировано достоверное снижение прироста массы тела в 2,0 и 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), соответственно, для дозы  $1/10 DL_{50}$  эффект сохранялся через 2 недели в виде снижения значений данного показателя в 1,6 раза относительно интактных животных; на 3 и 4 неделях эксперимента достоверных различий в приросте массы тела по сравнению с контролем обнаружено не было.

Анализ результатов цитогематологических показателей периферической крови белых крыс после введения ФС МФ в дозе  $1/5 DL_{50}$  выявил увеличение количества лейкоцитов в крови самцов в 1,3 раза, а в дозах  $1/10$  и  $1/50 DL_{50}$  – у самок, в 1,6 и 1,5 раза, соответственно, по сравнению с интактными животными. Для дозы  $1/5 DL_{50}$  зарегистрировано уменьшение процентного содержания эозинофилов у самок в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) при отсутствии сдвигов лейкограммы. Со стороны показателей «красной» крови и количества тромбоцитов у самцов и самок крыс во всем диапазоне изученных доз существенных изменений в ходе исследования не зарегистрировано.

Изучение результатов биохимического анализа сыворотки крови крыс выявило достоверное снижение уровня мочевины у самцов после введения ФС МФ в дозе  $1/50 DL_{50}$  – в 1,4 раза по сравнению с серией интактных животных. У самок зарегистрировано снижение содержания общего белка после введения исследуемой субстанции в дозе  $1/5 DL_{50}$  – в 1,2 раза, в дозе  $1/10 DL_{50}$  – увеличение активности АЛТ в 1,3 раза, в дозе  $1/50 DL_{50}$  – снижение уровня глюкозы в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ), по сравнению с интактными животными. В целом, сдвиги биохимических показателей при внутрижелудочном введении ФС МФ в субхроническом опыте не демонстрировали дозовой зависимости, а наблюдавшееся снижение уровня глюкозы у самок вероятно было связано с проявлением целевых свойств изучаемой субстанции (снижение гипергликемии).

Анализ показателей плазменного звена гемостаза, а также результаты общего анализа мочи не выявили достоверных сдвигов в функционировании систем свертывания крови и мочеисделения крыс, получавших исследуемую субстанцию, по сравнению с интактными животными.

Обнаруженные в субхроническом эксперименте при внутрижелудочном введении ФС МФ крысам эффекты могут указывать на ее потенциальную способность вызывать в организме нарушения дифференцировки лейкоцитов, оказывать влияние на обмен белка и глюкозы, а также приводить к изменению макроскопического строения внутренних органов.

*Ингаляционная субхроническая токсичность.* Эксперимент проведен на самцах и самках белых крыс при воздействии аэрозоля субстанции МФ в концентрации  $1/10 CL_{50}$  ( $1455,43 \text{ мг/м}^3$  и  $1544,57 \text{ мг/м}^3$ , соответственно). На протяжении эксперимента не зарегистрировано признаков интоксикации и гибели животных, у крыс-самок на 1 сутки после окончания ингаляции обнаружено достоверное снижение прироста массы тела в 2,1 раза по сравнению с интактными животными; макроскопический анализ внутренних органов не выявил повреждений структуры, анализ ОКМ показал изменение относительной массы почек у самцов – снижение в 1,2 раза, а у самок – увеличение в 1,1 раза по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ), значения регистрируемых биохимических, гемостазиологических и гематологических показателей морфофункционального состава крови не претерпевали достоверных изме-

нений. Таким образом, ФС МФ проявляет слабые кумулятивные свойства.

*Ирритативное действие.* При однократном введении 100 мкг ФС МФ в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кроликов зарегистрированы следующие признаки раздражения: слабый отек век, инъекцирование сосудов, минимальное количество жидкости в углу глаз, что позволяет отнести её к веществам 1 класса опасности (средний суммарный балл через 1 час и 24 часа составил 3 и 1, соответственно) – слабое раздражающее действие, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2].

*Местно-раздражающее действие.* Признаки раздражающего кожу действия при однократном нанесении изучаемой субстанции в дозе 20 мг/см<sup>2</sup> на выстриженные участки спины самок белых крыс отсутствовали – 0 класс (среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы – 0 баллов, отсутствие раздражающего действия), согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2].

*Сенсибилизирующая способность* ФС МФ, изученная в опытах на белых мышах на модели воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа (тест опухания лапы мыши – ТОЛМ), не выявлена.

*Хроническая ингаляционная токсичность.* Определение доз (концентраций) для проведения хронического эксперимента производили на основании расчетов по формулам (12), (13) и (14), изложенным в инструкции по гигиеническому нормированию лекарственных средств [3]. Ориентировочные величины порога хронического действия  $Lim_{chr}$  составили 251,19 мг/м<sup>3</sup>, 549,54 мг/м<sup>3</sup> и 512,86 мг/м<sup>3</sup>, соответственно, таким образом, для эксперимента выбрана концентрация – 250 мг/м<sup>3</sup> (1/60  $CL_{50}$ ), и две дополнительные концентрации – 500 мг/м<sup>3</sup> (1/30  $CL_{50}$ ), 50 мг/м<sup>3</sup> (1/300  $CL_{50}$ ).

В течение хронического эксперимента при ингаляционном воздействии ФС МФ на организм белых крыс обоих полов гибели животных и признаков интоксикации не зарегистрировано. В серии крыс-самок, получавших исследуемую субстанцию в дозе 500 мг/м<sup>3</sup>, в течение первых 3 недель эксперимента отмечено достоверное снижение массы тела ниже исходных значений, что нашло свое отражение в достоверном уменьшении прироста массы через 1 и 3 недели ингаляционного воздействия относительно такового в сопоставимые времен-

ные интервалы исследований в серии интактных крыс.

Вместе с тем, по окончании эксперимента у крыс обоего пола не зарегистрировано изменений относительной массы тела и внутренних органов.

Анализ значений цитогематологических показателей периферической крови самок крыс после ингаляционного воздействия ФС МФ в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> выявил достоверное увеличение уровня эритроцитов – на 9,08 %, а в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> – снижение на 4,15 % среднего содержания гемоглобина в эритроците по сравнению со значениями данных показателей у интактных животных. Отмеченные сдвиги, тем не менее, по своим абсолютным величинам не выходили за границы условий нормы для крыс.

Проведенный биохимический анализ сыворотки крови самцов выявил следующие достоверные изменения относительно контрольных животных: при ингаляционном воздействии в дозах 500 мг/м<sup>3</sup>, 250 мг/м<sup>3</sup> и 50 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания общего белка на 8,97 %, 14,12 % и 13,23 %, соответственно; содержания глюкозы – на 14,59 %, 16,59 % и 14,88 %, соответственно; в дозах 500 мг/м<sup>3</sup> и 250 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания альбумина на 7,04 % и 9,73 %, соответственно; в дозах 250 мг/м<sup>3</sup> и 50 мг/м<sup>3</sup> – снижение содержания холестерина на 18,87 % и 18,87 %, а также мочевины – на 31,6 % и 28,77 %. У самок крыс при хроническом ингаляционном введении ФС МФ в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> зарегистрировано лишь увеличение содержания альбумина в сыворотке крови – на 26 % ( $p < 0,05$ ), относительно значений в серии интактных животных.

Анализ данных, отражающих состояние плазменного гемостаза, полученных у крыс обоего пола, не обнаружил достоверных различий по сравнению со значениями, полученными в контрольной серии.

Изучение состояния мочевыделительной системы при хроническом ингаляционном введении изучаемой субстанции в дозе 250 мг/м<sup>3</sup> показало достоверное увеличение содержания кетоновых тел в моче крыс-самцов – на 69,23 % по сравнению с животными контрольной серии. У крыс-самок отмечено снижение плотности мочи после воздействия ФС МФ в дозах 500 мг/м<sup>3</sup> и 250 мг/м<sup>3</sup> – на 2,18 % и 2,38 %, соответственно, а также достоверное увеличение pH при уровне

воздействия 250 мг/м<sup>3</sup> – на 13,33 % по сравнению с интактными животными ( $p < 0,05$ ).

Проведенный гистологический анализ не выявил существенных морфологических отличий в строении головного мозга, легких, тимуса, сердца, селезенки, надпочечников и почек крыс контрольной и опытной групп. В единичном случае у крысы-самца опытной группы после воздействия исследуемой субстанции в дозе 500 мг/м<sup>3</sup> в легких обнаруживались нечетко очерченные участки интерстициальной пневмонии в виде лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации межальвеолярных перегородок, скопления экссудата в просвете альвеол, спадения альвеол (ателектазы и дистелектазы). Лейкоцитарная экссудация и инфильтрация местами присутствовали преимущественно периваскулярно. Явления бронхита в этих очагах не выражены.

Таким образом, величина порога хронического ингаляционного действия  $Lim_{chr}$  ФС МФ составила 50 мг/м<sup>3</sup>, как минимальная действующая доза, вызывающая изменения по исследованным показателям различных систем гомеостаза экспериментальных животных.

Обоснование ПДК ФС МФ в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе проведено по схеме, изложенной в инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3]. Величину ПДК определяли как соотношение порога хронического действия к коэффициенту запаса ( $ПДК = Lim_{chr} / K_3$ ). Решение о величине коэффициента запаса принимали с учетом особенностей действия исследуемой субстанции по общепринятым критериям вредного действия [5].

С учетом величин  $Lim_{chr}$  и  $K_3 = 12$ , рекомендуется ПДКм.р. (максимальная разовая) субстанции в воздухе рабочей зоны – 4,2 мг/м<sup>3</sup>

Таблица 3. Токсиколого-гигиенические критерии вредности ФС МФ

Наименование показателя	Величина показателя	Классификационная оценка критерия вредности
Средняя смертельная доза при введении в желудок $DL_{50}$	мыши-самцы – 3730,66 мг/кг мыши-самки – 3563,94 мг/кг	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
	крысы-самцы – 7108,20 мг/кг крысы-самки – 5500,61 мг/кг	4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная доза при нанесении на кожу $DL_{50cut}$	Не достигнута, > 2500 мг/кг, (отсутствие гибели животных)	Не представляет опасности острых отравлений при нанесении на неповрежденные кожные покровы 4 класс опасности, малоопасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Средняя смертельная концентрация в воздухе $CL_{50}$	мыши-самцы – 10000,00 мг/м <sup>3</sup> мыши-самки – 10297,13 мг/м <sup>3</sup> крысы-самцы – 15445,69 мг/м <sup>3</sup> крысы-самки – 14554,31 мг/м <sup>3</sup>	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ)	1,91 (в/ж) 1,54 (инг.) (самцы, крысы/мыши)	Видовая резистентность не выражена (<3), I ранг КВЧ, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Гендерная чувствительность	Увеличение смертности особей одного пола более чем на 20 % (крысы, в/ж)	Выражена, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Местно-раздражающее действие (на кожу при однократном воздействии)	Признаков раздражающего действия (эритема, отек) не отмечено, $I_{cut} = 0$ баллов (в эксперименте на крысах)	Отсутствие раздражающего действия – 0 класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Раздражающее действие на слизистые оболочки глаза при однократном воздействии (ирритативное действие)	Отмечены слабый отек век, незначительное количество жидкости в углу глаза, сосуды инъецированы (в эксперименте на кроликах)	Слабое раздражающее действие – 1 класс, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Сенсибилизирующая способность	Тест опухания лапы мыши (ТОЛМ)	Отсутствие аллергенной активности, согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
Кумулятивные свойства, $K_{cum}$	$K_{cum} = 12,3$ (крысы, в/ж) $K_{cum}$ (инг.) – не достигнут	Слабые кумулятивные свойства, $K_{cum} > 5,1$ , согласно Инструкции 1.1.11-12-35-2004 [2]
ПДК в воздухе рабочей зоны	м.р. – 4,2 мг/м <sup>3</sup> ( $Lim_{chr} = 50$ мг/м <sup>3</sup> , $K_3 = 12$ )	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]
ПДК в атмосферном воздухе	м.р. – 60,0 мкг/м <sup>3</sup> , с.с. – 24,0 мкг/м <sup>3</sup> , с.г. – 6,0 мкг/м <sup>3</sup> ( $Lim_{chr} = 0,29$ мг/м <sup>3</sup> , $K_3 = 12$ )	3 класс опасности, умеренно опасные, согласно Приложения № 2 к пост. МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174 [6]

(3 класс опасности, умеренно опасные, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [4]).

При обосновании ПДК ФС МФ в атмосферном воздухе использовали величину  $Lim_{chr}$  в условиях круглосуточного эксперимента, полученную по формуле (46) инструкции 1.1.11-12-206-2003 [3], значение которой составило 0,29 мг/м<sup>3</sup>. Таким образом, с учетом  $K_3$  величина ПДК в атмосферном воздухе (среднесуточная – с.с.) составляет 0,024 мг/м<sup>3</sup> или 24,0 мкг/м<sup>3</sup>. Поскольку соотношение между максимально разовой – м.р., с.с. и среднегодовой (с.г.) ПДК составляет 10:4:1, то ПДК<sub>м.р.</sub> = 60,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК<sub>с.г.</sub> = 6,0 мкг/м<sup>3</sup>. В соответствии с Приложением № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174 [6] для ФС МФ в атмосферном воздухе установлен 3 класс опасности (умеренно опасные).

Результатами комплексной токсиколого-гигиенической оценки, которые представлены в таблице 3, обоснованы классы опасности ФС МФ.

Таким образом, для ФС МФ установлен 3 класс опасности (умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76) для воздуха рабочей зоны (лимитирующие критерии – параметры острой токсичности и величина ПДК) и 3 класс опасности (умеренно опасные, Приложение № 2 к постановлению МЗ РБ от 21.12.2010 г. № 174) для атмосферного воздуха (лимитирующие критерии – параметры острой токсичности и величина ПДК в воздухе рабочей зоны).

### Заключение

Комплексными экспериментальными токсикологическими исследованиями ФС МФ установлены новые данные по параметрам ее токсикометрии, критериям токсичности и опасности, на основании которых проведено обоснование ПДК и классов опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферы:

1. Субстанция метформина гидрохлорид по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения и ингаляционного воздействия в исследовании на белых мышах и крысах обоего пола отнесена к умеренно опасным соединениям, не проявляет видовой резистентности, не обладает сенсibiliзирующей способностью в тесте опухания лапы мыши, не способна к индукции раздражения при однократном контакте с неповрежденными кожными покровами крыс. Обладает выраженной гендерной резистентностью на крысах и слабым ирритатив-

ным действием на слизистые оболочки глаз кроликов. Не представляет опасности острых отравлений при однократном эпикутанном воздействии на крыс.

2. Изучение способности субстанции к кумуляции в субхронических экспериментах на крысах при повторном внутрижелудочном введении и ингаляционном воздействии показало наличие у исследуемой субстанции слабых кумулятивных свойств (коэффициент кумуляции – 12,3 при внутрижелудочном введении, при ингаляционном воздействии – не достигнут).

3. Величина порога хронического ингаляционного действия  $Lim_{chr}$  субстанции метформина гидрохлорид в эксперименте на крысах в течение 120 суток (4 часа воздействия в сутки при режиме 5 суток в неделю) составила 50 мг/м<sup>3</sup>. Предельно допустимая концентрация субстанции метформин гидрохлорид в воздухе рабочей зоны (ПДК максимально разовая) обоснована на уровне 4,2 мг/м<sup>3</sup>. ПДК субстанции метформина гидрохлорид в атмосферном воздухе составляют: ПДК максимально разовая (м.р.) – 60,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК среднесуточная (с.с.) – 24,0 мкг/м<sup>3</sup>, ПДК среднегодовая (с.г.) – 6,0 мкг/м<sup>3</sup>. Класс опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферы – 3 (умеренно опасные, ГОСТ 12.1.007-76).

### Литература

1. *Надлежащая лабораторная практика*: ТКП 125-2008: утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 28.03.2008, № 56. – Введ. 01.05.2008. – Минск, 2008. – 35 с.
2. *Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ*: инструкция № 1.1.11-12-35-2004: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.
3. *Инструкция 1.1.11-12-206-2003 «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов»*, утвержденная постановлением Главного государственного санитарного врача Респ. Беларусь 30 декабря 2003, № 206. – 51 с.
4. *Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности*: ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 01.01.1977. – Минск: БелГИСС, 2008. – 8 с.
5. *Смирнов, В. Г., Маймулов В. Г., Нечипоренко С. П., Лойт А. О., Лоянич А. А., Колбасов С. Е.* Расчетные методы оценки опасности и гигиенического нормирования вредных веществ в разных средах. – М., 2002. – 130 с.
6. *Приложение № 2 к постановлению М-ва здравоохранения Респ. Беларусь МЗ РБ от 21.12.2010 № 174 «Об установлении классов опасности загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, порядка отнесения загрязняющих ве-*

ществ к определенным классам опасности загрязняющих веществ и о признании утратившим силу постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 30 июня 2009 г., № 76».

### References

1. *Nadlezhashchaya laboratornaya praktika: TKP 125-2008: utv. postanovleniem M-va zdravooхранeniya Resp. Belarus' 28.03.2008, № 56. – Vved.01.05.2008. – Minsk, 2008. – 35 s.*

2. *Trebvaniya k postanovke eksperimental'nyh issledovaniy dlya pervichnoj toksikologicheskoy ocenki i gigienicheskoy reglamentacii veshchestv: instrukciya № 1.1.11-12-35-2004: utv. M-vom zdravooхранeniya Resp. Belarus' 14.12.2004. – Minsk, 2004. – 43 s.*

3. *Instrukciya 1.1.11-12-206-2003 «Gigienicheskoe normirovanie lekarstvennyh sredstv v vozduhe rabochej zony, atmosfernom vozduhe naselennyh mest i vode vodnyh ob'ektov», utverzhdennaya postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Resp. Belarus' 30 dekabrya 2003, № 206. – 51 s.*

4. *Vrednye veshchestva. Klassifikaciya i obshchie trebovaniya bezopasnosti: GOST 12.1.007-76. – Vved. 01.01.1977. – Minsk: BelGISS, 2008. – 8 s.*

5. *Smirnov, V. G., Majmulov V. G, Nechiporenko S. P., Lojt A. O., Lyanich A. A., Kolbasov S. E. Raschetnye metody ocenki opasnosti i gigienicheskogo normirovaniya vrednyh veshchestv v raznyh sredah. – M., 2002. – 130 s.*

6. *Prilozhenie № 2 k postanovleniyu M-va zdravooхранeniya Resp. Belarus' MZ RB ot 21.12.2010 № 174 «Ob ustanovlenii klassov opasnosti zagryaznyayushchih veshchestv v atmosfernom vozduhe, poryadka otneseniya zagryaznyayushchih veshchestv k opredelennym klassam opasnosti zagryaznyayushchih veshchestv i o priznanii utrativshim silu postanovleniya Ministerstva zdravooхранeniya Respubliki Belarus' ot 30 iyunya 2009 g., № 76».*

Поступила 12.07.2022 г.