

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Голубева М.И.¹, Бидевкина М.В.², Бобринева И.А.¹, Федорова Э.А.¹, Крымова Л.И.¹

Гигиеническое нормирование противоретровирусного препарата тенофовир в воздухе рабочей зоны

¹Акционерное общество «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, г. Старая Купавна, Московская область, Российская Федерация;

²ФБУН «Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 117246, г. Москва, Российская Федерация

Введение. Тенофовир – противовирусный препарат группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ретровируса – вируса иммунодефицита человека.

Материал и методы. Проведено токсиколого-гигиеническое изучение токсичности и опасности тенофовира на лабораторных животных (мыши, крысы, кролики) при различных путях поступления: внутрь (мыши, крысы), внутрибрюшинно (мыши), наочно (мыши, кролики), ингаляционно (крысы) для разработки и обоснования ОБУВ тенофовира в воздухе рабочей зоны.

Результаты и обсуждение. При введении в желудок тенофовир относится к 4-му классу опасности по величине DL_{50} для мышей и крыс более 10 000 мг/кг (ГОСТ 12.1.007-76). При введении в брюшную полость DL_{50} для мышей-самцов 1443 мг/кг (5-й класс токсичности по классификации OECD). Тенофовир оказывает умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов, не раздражает кожу; не обладает кожно-резорбтивным, кумулятивным и сенсибилизирующим действием. В подостром эксперименте на крысах при внутрижелудочном введении (1000 мг/кг, 28 дней) тенофовир оказывал общетоксическое действие с преимущественным нарушением функции почек и печени. Lim_{ac} тенофовира установлен на уровне 17,3 мг/м³ по влиянию на функцию почек.

Ограничения исследования. При разработке и обосновании гигиенических нормативов противоретровирусного препарата тенофовир в воздухе рабочей зоны изучены различные пути поступления вещества в организм нескольких видов животных в репрезентативных группах.

Заключение. Рекомендован ОБУВ аэрозоля тенофовира дизопроксила фумарата в воздухе рабочей зоны 0,1 мг/м³.

Ключевые слова: тенофовир; токсичность; опасность; ингаляция; крысы; мыши; гигиеническое нормирование

Соблюдение этических стандартов. Исследование соответствует правилам гуманного обращения с животными.

Для цитирования: Голубева М.И., Бидевкина М.В., Бобринева И.А., Федорова Э.А., Крымова Л.И. Гигиеническое нормирование противоретровирусного препарата тенофовир в воздухе рабочей зоны. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(4): 248-254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-248-254>

Для корреспонденции: Голубева Маргарита Ивановна, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ», 142450, г. Старая Купавна, Московская обл., Российская Федерация. E-mail: golubevamargo@mail.ru

Участие авторов: Голубева М.И., Бидевкина М.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование; Бобринева И.А., Крымова Л.И. – сбор и обработка материала, редактирование; Федорова Э.А. – обработка материала, статистический анализ, редактирование. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию: 10.11.2021 / Принята в печать: 21.07.2022 / Опубликовано: 30.08.2022

NEW INFORMATION ON THE TOXICITY AND DANGER
OF CHEMICAL AND BIOLOGICAL SUBSTANCES

Golubeva M.I.¹, Bidevkina M.V.², Bobrineva I.A.¹, Fedorova E.A.¹, Krymova L.I.¹

Hygienic regulation of the antiretroviral drug tenofovir in the air of the working area

¹Joint-Stock Company "All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances", Staraya Kupavna, 142450, Moscow region, Russian Federation;

²Scientific Research Institute of Systems Biology and Medicine of Rospotrebnadzor, Moscow, 117246, Russian Federation

Introduction. Tenofovir is an antiviral drug of the group of nucleoside reverse transcriptase inhibitors of retrovirus – human immunodeficiency virus.

Material and methods. A toxicological and hygienic study of the toxicity and danger of tenofovir in laboratory animals (mice, rats, rabbits) was carried out with various routes of intake: orally (mice, rats), intraperitoneally (mice), cutaneous (mice, rabbits), inhalation (rats) for development and justification of indicative limit values of tenofovir in the air of the working area.

Results. When injected into the stomach, tenofovir belongs to the 4th hazard class in terms of DL_{50} for mice and rats over 10,000 mg/kg (GOST 12.1.007-76). When injected into the abdominal cavity DL_{50} for male mice 1443 mg/kg (OECD toxicity class 5). Tenofovir has a moderate irritant effect on the mucous membranes of the eyes of rabbits, does not irritate the skin; does not have a skin-resorptive, cumulative and sensitizing effect. In a subacute experiment in rats with intragastric administration (1000 mg/kg, 28 days), tenofovir had a general toxic effect with a predominant impairment of kidney and liver function. Tenofovir Lim_{ac} is set at 17.3 mg/m³ for effects on renal function.

Limitations. When developing and substantiating hygienic standards for the anti-retroviral drug tenofovir in the air of the working area.

Conclusion. The recommended indicative limit values for tenofovir disoproxil fumarate aerosol in the air of the working area is 0.1 mg/m³.

Keywords: tenofovir; toxicity; danger; inhalation; rats; mice; hygienic regulation

Compliance with ethical standards. The study complies with the rules for the humane treatment of animals.

For citation: Golubeva M.I., Bidevkina M.V., Bobrineva I.A., Fedorova E.A., Krymova L.I. Hygienic regulation of the antiretroviral drug tenofovir in the air of the working area. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(4): 248-254. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-4-248-254> (In Russian)

For correspondence: Golubeva Margarita Ivanovna, Head of the Laboratory of Preventive Toxicology and Hygiene, Joint-Stock Company "All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Substances", 142450, Staraya Kupavna, Moscow Region, Russian Federation. E-mail: golubevamargo@mail.ru

Information about the authors:

Golubeva M.I., <https://orcid.org/0000-0002-0516-750X>
Bidevkina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-6433-899X>

Autors contribution: Golubeva M.I., Bidevkina M.V. – research concept and design, text writing, editing; Bobrineva I.A., Krymova L.I. – collection and processing of material, editing; Fedorova E.A. – material processing, statistical analysis, editing. All co-authors – approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

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

Funding. The study was not sponsored.

Введение

Тенофовир (МНН) – противовирусный (противоретровирусный) препарат группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) ретровируса – вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Механизм действия этих препаратов основан на конкурентном подавлении обратной транскриптазы – фермента ВИЧ, который обеспечивает репликацию ДНК вируса на основе его РНК. НИОТ служат ложным строительным материалом для синтеза ДНК ВИЧ, их встраивание в синтезирующуюся цепь ДНК вируса прерывает обратную транскрипцию и, таким образом, останавливает распространение вируса. НИОТ являются пролекарствами, после приема внутрь они метаболизируются до активных производных – дифосфатов или трифосфатов [1, 2]. Активная фармацевтическая субстанция тенофовира – тенофовира дизопроксила фумарат в организме преобразуется в активный метаболит – тенофовира дифосфат, нециклический фосфонатный нуклеозид, аналог аденозина 5'-монофосфата.

Тенофовир применяется перорально при лечении ВИЧ-инфекции и хронического гепатита В у взрослых и детей старше 12 лет. Рекомендованная доза тенофовира дизопроксила фумарата для взрослых составляет 300 мг (соответствует 136 мг тенофовира) 1 раз в сутки перорально. Тенофовир выводится почками, путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции. $T_{1/2}$ тенофовира составляет от 12 до 18 ч.

При применении тенофовира в клинике отмечаются побочные эффекты, характерные для препаратов группы НИОТ: аллергические реакции, влияние на обмен веществ (гипофосфатемия, гипокалиемия, липоатрофия, редко лактацидоз), нарушения функции печени, диспепсические явления, нарушения со стороны выделительной системы, снижение минеральной плотности кости, полинейропатия. Наиболее опасным побочным эффектом тенофовира, как и других представителей группы НИОТ, является нефротоксическое действие (развитие интерстициального нефри-

та, кристаллической нефропатии, нефролитиаза и канальцевых нарушений). При передозировке препарата назначается симптоматическая и поддерживающая терапия. Тенофовир может выводиться с помощью гемодиализа [3–6].

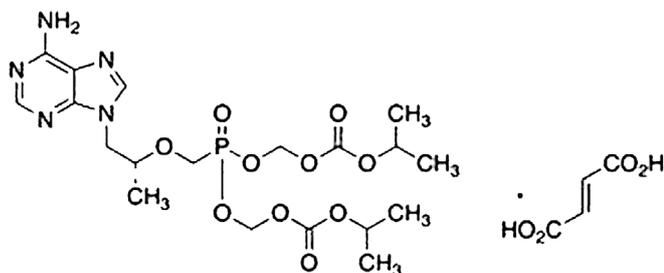
По данным экспериментальных доклинических исследований, при хроническом воздействии тенофовира основными органами-мишенями для мышей и крыс (в дозах до 1000 мг/кг) были желудочно-кишечный тракт (гипертрофия/гиперплазия эпителия) и почки (кариомегалия эпителия почечных канальцев), для собак и обезьян (в дозах до 30 мг/кг) – почки и костная ткань (снижение минеральной плотности). NOAEL для мышей и крыс 30 мг/кг, для собак – 3 мг/кг [1, 7, 8].

Мутагенное действие тенофовира выявлено в отдельных тестах *in vitro*, при оценке *in vivo* препарат не проявлял мутагенной активности. Канцерогенное действие тенофовира не было обнаружено в длительных экспериментах на крысах и мышах при воздействии в дозах до 300 мг/кг (соответствует приблизительно ежедневной дозе 2 г для человека, что значительно превышает терапевтическую дозу, рекомендованную для человека) [1, 7, 8]. Тенофовир не содержится в списке канцерогенов МАИР.

При оценке влияния тенофовира на репродуктивную функцию крыс, кроликов и обезьян показано, что препарат не вызывает нарушения фертильности, не отмечено эмбриотоксического и тератогенного действия. Неблагоприятное влияние на развитие плода и потомства наблюдали при воздействии тенофовира в высоких дозах (на фоне токсического действия на материнский организм или при значительном превышении терапевтического уровня для человека) [1, 7, 8].

По классификации FDA лекарственных средств, применяемых во время беременности, тенофовир относится к категории В (в эксперименте тератогенный эффект не обнаружен, адекватные обследования женщин не были проведены). В связи с выявленными изменениями костной ткани на фоне приема препарата (остеопения и остеомалация, связанные с патологией проксимальных канальцев почек) во время беременности препарат рекомендуется применять с осторожностью [1].

Для тенофовира дизопроксила фумарата установлен гигиенический норматив в атмосферном воздухе городских и сельских поселений (ОБУВ 0,005 мг/м³, СанПиН 1.2.3685-21). Настоящее исследование проведено с целью обоснования ОБУВ тенофовира дизопроксила фумарата в воздухе рабочей зоны.



Структурная формула тенофовира дизопроксила фумарата.
Structural formula of tenofovir disoproxil fumarate.

Материал и методы

Международное непатентованное наименование (МНН): Тенофовир. Название: Тенофовира дизопроксил фумарат (Tenofovir disoproxil fumarate). Синонимы: Виреад. Химическое название по IUPAC: 5-[[[(1R)-2-(6-амино-9H-пурин-9-ил)-1-метилэтокси]метил]-2,4,6,8-тетраокса-5-фосфанонандиовой кислоты ди(1-метилэтил)эфир 5-оксида фумарат. CAS: 202138-50-9. Брутто-формула: $C_{23}H_{34}N_5O_{14}P$. Молекулярная масса: 635,51. Температура плавления: 219 °С. Агрегатное состояние: белый или почти белый кристаллический порошок; легко растворим в диметилформамиде и метаноле, растворим в ацетонитриле, мало растворим в воде.

Экспериментальные исследования выполнены в соответствии с действующими нормативно-методическими документами – МУ 1.1.726-98, МУ 4000-85, МУ 2196-80, МУ 2102-79, МУ 2166-80, МУ 1.1.578-96 и в соответствии с положениями Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Исследование проведено на 120 белых беспородных крысах, 100 белых беспородных мышах, 6 кроликах породы «Советская шиншилла». Статистические группы животных состояли из 6–10 особей. Средние смертельные дозы определяли при однократном введении вещества в виде взвеси в крахмальном геле в желудок мышам обоего пола и крысам-самцам, а также внутрибрюшинно мышам-самцам. Раздражающее действие изучали на кроликах. Кожно-резорбтивное действие препарата оценивали на мышах «пробирочным методом». Сенсибилизирующее действие вещества изучали на мышах по реакции гиперчувствительности замедленного типа. Подострую токсичность изучали на крысах-самцах при ежедневном внутрижелудочном введении вещества в дозе 1000 мг/кг (1/10 от максимальной введенной дозы) в крахмальном геле в течение 28 дней. Исследование острого ингаляционного воздействия на крысах проводили в затравочных камерах объемом 200 литров динамическим способом. По окончании подострого эксперимента и после затравки у животных регистрировали ректальную температуру, частоту дыхания, параметры ЭКГ, частоту сердечных сокращений. Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций в тестах «открытого поля», «темной камеры с отверстиями» (ТКСО) и порога нервно-мышечной возбудимости (СПП) по методу С.В. Сперанского. Для оценки функ-

ционального состояния печени в сыворотке крови подопытных животных исследовали активность аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и холинэстеразы (ХЭ), определяли уровень глюкозы, общего белка, альбуминов, глобулинов, холестерина. Функцию почек оценивали по величине диуреза, рН мочи, содержанию в моче общего белка и хлоридов, а также по содержанию мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция в сыворотке крови и в моче. В периферической крови регистрировали общее количество эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов; в лейкограмме подсчитывали относительное количество (%) лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов.

Оценку достоверности различия данных подопытной и контрольной групп животных проводили по критерию Стьюдента, руководствуясь 95% ($p < 0,05$) уровнем вероятности с учетом числа животных, используемых в каждом опыте.

Результаты и обсуждение

Тенофовир относится к 4-му классу опасности при введении в желудок (по ГОСТ 12.1.007-76): DL_{50} для мышей и крыс более 10 000 мг/кг. При введении в брюшную полость тенофовир является практически нетоксичным веществом (5-й класс токсичности по классификации OECD): DL_{50} для мышей 1443 мг/кг. Сразу после введения вещества у животных наблюдали снижение двигательной активности, редкое дыхание, через несколько минут – боковое положение. Гибель регистрировали на 1–2-е сутки после введения. При вскрытии выживших животных после 14 дней наблюдения не отмечено изменений в макроскопической картине внутренних органов.

Вещество оказывает умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов. Через 0,5 ч после внесения 50 мг тенофовира в конъюнктивный мешок глаза у кроликов наблюдали выраженную реакцию: слезотечение, гиперемию слизистой, глаз прикрыт. Через 1 ч признаки раздражения слизистой оболочки глаз прогрессировали, появлялся отёк верхнего века, гиперемия усиливалась. В последующие 2 дня у всех кроликов сохранялись вышеописанные признаки раздражения, на 4-й и 5-й дни реакция ослабевала, через 1 нед наблюдали полное восстановление состояния слизистой глаза. Среднее количество баллов раздражающего действия – $5,7 \pm 0,2$.

При однократной и повторных аппликациях показано, что тенофовир не раздражает кожу и не обладает кожно-резорбтивным действием.

Биохимические показатели сыворотки крови крыс после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля тенофовира в различных концентрациях
Biochemical parameters of blood serum of rats after a single inhalation exposure of tenofovir aerosol at various concentrations

Показатели	Группы	Концентрация, мг/м ³		
		102,7 ± 15,8	36,3 ± 9,1	17,3 ± 4,6
АЛТ, Е/л	Опыт	38,4 ± 2,5*	41,3 ± 3,5*	28,9 ± 3,4
	Контроль	28,8 ± 2,7	31,8 ± 1,8	31,2 ± 2,7
АСТ, Е/л	Опыт	137,5 ± 12,9	132,4 ± 11,2	140,4 ± 7,1
	Контроль	121,9 ± 4,3	125,3 ± 5,1	128,1 ± 4,3
Глюкоза, мМ/л	Опыт	5,80 ± 0,38*	4,68 ± 0,39	4,77 ± 0,27
	Контроль	4,72 ± 0,32	4,96 ± 0,60	4,59 ± 0,38
Мочевина, мМ/л	Опыт	9,50 ± 0,32*	10,20 ± 0,32	7,99 ± 0,48
	Контроль	8,40 ± 0,27	9,26 ± 0,67	7,34 ± 0,56
Креатинин, мкМ/л	Опыт	64,0 ± 1,7*	61,2 ± 1,6	59,5 ± 2,9
	Контроль	57,9 ± 1,8	57,4 ± 2,5	61,8 ± 3,4

Примечание. * – $p < 0,05$.

Не наблюдали кумулятивного и сенсibiliзирующего действия вещества.

При ежедневном внутрижелудочном введении крысам тенофовира в дозе 1000 мг/кг не отмечали гибели и клинических признаков интоксикации, не обнаружено изменений показателей поведенческих реакций и ЭКГ по сравнению с контролем. После 8–12 введений у подопытных крыс наблюдали нарастающее отставание прибавки массы тела от контроля. После 16 введений масса тела подопытных крыс статистически достоверно отличалась от контроля (опыт: $256,9 \pm 8,7$; контроль: $291,3 \pm 6,1$ г; $p < 0,01$), в дальнейшем подопытные крысы теряли массу тела и в конце эксперимента (после 28 введений) отличие от контроля было наиболее выраженным (опыт: $226,9 \pm 6$; контроль: $322,4 \pm 6,1$ г; $p < 0,001$). В конце эксперимента у подопытных крыс зарегистрировано изменение показателей функции почек: увеличение рН мочи (опыт: $7,55 \pm 0,03$; контроль: $7,28 \pm 0,09$ ед.; $p < 0,05$) и снижение в моче концентрации натрия (опыт: $35,8 \pm 4,0$; контроль: $50,5 \pm 2,4$ мМ/л; $p < 0,01$), кальция (опыт: $0,67 \pm 0,05$; контроль: $0,82 \pm 0,03$ мМ/л; $p < 0,001$) и мочевины (опыт: $366,2 \pm 15,2$; контроль: $472,5 \pm 19,6$ мМ/л; $p < 0,001$) на фоне увеличения уровня мочевины в сыворотке крови (опыт: $8,10 \pm 0,08$; контроль: $7,35 \pm 0,12$ мМ/л; $p < 0,001$). Также отмечено нарушение функции печени: в сыворотке крови

увеличилась активность АЛТ (опыт: $95,7 \pm 1,8$; контроль: $45,6 \pm 1,8$ Е/л; $p < 0,001$) и АСТ (опыт: $120,0 \pm 3,3$; контроль: $91,8 \pm 3,3$ Е/л; $p < 0,001$), повысился уровень глюкозы (опыт: $7,34 \pm 0,05$; контроль: $5,69 \pm 0,06$ мМ/л; $p < 0,001$), снизилось содержание холестерина (опыт: $2,52 \pm 0,10$; контроль: $3,08 \pm 0,07$ мМ/л; $p < 0,001$). В периферической крови зарегистрировано увеличение количества лейкоцитов (опыт: $13,3 \pm 1,2$; контроль: $8,3 \pm 0,7 \cdot 10^9$ /л; $p < 0,05$). При вскрытии экспериментальных животных макроскопическая картина внутренних органов подопытных крыс не отличалась от контроля. У подопытных крыс по сравнению с контролем наблюдали увеличение относительной массы почек, печени, селезенки, семенников и снижение тимуса. Таким образом, тенофовир в дозе 1000 мг/кг при внутрижелудочном введении в подостром эксперименте оказывал на крыс общетоксическое действие с преимущественным нарушением функции почек и печени.

Для определения Lim_{ac} аэрозоля тенофовира были испытаны 4 концентрации: $102,7 \pm 15,8$; $36,3 \pm 9,1$; $17,3 \pm 4,6$ и $8,4 \pm 2,1$ мг/м³. Проведенные исследования показали, что частота дыхания, параметры ЭКГ, частота сердечных сокращений, ректальная температура и показатели состава периферической крови подопытных крыс не отличались от контроля во всех испытанных концентрациях. Ингаляция аэрозоля тенофо-

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели мочи крыс после однократного ингаляционного воздействия аэрозоля тенофовира в различных концентрациях**Biochemical parameters of rat urine after a single inhalation exposure of tenofovir aerosol at various concentrations**

Показатели	Группы	Концентрация, мг/м ³		
		102,7 ± 15,8	36,3 ± 9,1	17,3 ± 4,6
Диурез, мл	Опыт	2,35 ± 0,23*	1,64 ± 0,21**	2,48 ± 0,53
	Контроль	3,20 ± 0,20	3,15 ± 0,39	2,75 ± 0,80
Общий белок, мг/%	Опыт	6,35 ± 0,21**	6,02 ± 0,30*	5,00 ± 0,27*
	Контроль	4,58 ± 0,39	4,44 ± 0,57	3,34 ± 0,61
Мочевина, мМ/л	Опыт	429,1 ± 60,6**	477,0 ± 53,0**	637,0 ± 59,1*
	Контроль	695,0 ± 61,3	686,1 ± 40,0	712,2 ± 51,2
Клиренс мочевины, мл/мин	Опыт	0,11 ± 0,02***	0,08 ± 0,01***	0,19 ± 0,03
	Контроль	0,26 ± 0,01	0,23 ± 0,02	0,30 ± 0,10
Креатинин, мМ/л	Опыт	6,35 ± 0,59*	7,38 ± 0,26**	7,56 ± 0,28
	Контроль	8,00 ± 0,17	8,44 ± 0,23	8,24 ± 0,33
Клиренс креатинина, мл/мин	Опыт	0,24 ± 0,04**	0,19 ± 0,02**	0,35 ± 0,08
	Контроль	0,45 ± 0,05	0,48 ± 0,07	0,39 ± 0,11
Хлориды, мМ/л	Опыт	140,5 ± 8,3*	185,4 ± 18,1	121,2 ± 5,2
	Контроль	170,6 ± 10,7	151,5 ± 9,9	109,5 ± 4,6

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

вира в концентрации 8,4 мг/м³ не приводила к достоверным отклонениям от контроля всех изученных показателей.

При ингаляционном воздействии тенофовира в максимальной концентрации (102,7 мг/м³) отмечено изменение показателей функционального состояния нервной системы, почек и печени. У крыс зарегистрировано увеличение СПП (опыт: 4,74 ± 0,20; контроль: 4,03 ± 0,25 усл. ед.; $p < 0,05$) и вертикальной двигательной активности в тесте «открытое поле» (опыт: 7,99 ± 1,23; контроль: 3,98 ± 1,29; $p < 0,05$). В сыворотке крови отмечено повышение активности АЛТ (табл. 1). Наиболее выраженным было влияние тенофовира на функциональное состояние почек – отмечено изменение биохимических показателей сыворотки крови и мочи, снижение диуреза (табл. 1, 2), что свидетельствует о его влиянии на фильтрационную функцию почек и на их способность к осмотическому концентрированию и разведению.

При воздействии тенофовира в концентрации 36,3 ± 9,1 мг/м³ также обнаружено влияние на показатели функции почек и в меньшей степени на показатели функции печени

(см. табл. 1, 2). Тенофовир в концентрации 17,3 мг/м³ вызывал наименее выраженные изменения, которые характеризовались незначительными отклонениями от контроля показателей функции почек (см. табл. 2), что позволяет считать эту концентрацию близкой к Lim_{ac} по влиянию на функциональное состояние почек.

Заключение

Как показали проведенные исследования, тенофовир при различных путях поступления в организм крыс оказывал влияние на функцию нервной системы, почек и печени. Lim_{ac} тенофовира при ингаляционном воздействии установлен на уровне 17,3 мг/м³ по влиянию на показатели функциональной активности почек. Прогноз безопасного уровня тенофовира в воздухе рабочей зоны проводили в соответствии с МУ 1.1.726-98 с использованием установленных параметров токсикометрии (Lim_{ac} 17,3 мг/м³) и суточной терапевтической дозы (СТД – 300 мг). Принимая во внимание специфическое избирательное действие на почки, при расчете ОБУВ тенофовира по урав-

нению 28а использовали повышенный коэффициент безопасного перехода от СТД (300), а также коэффициент безопасного перехода от СТД ацикловира (400), изученного ранее в токсиколого-гигиеническом аспекте и близкого по химической структуре и химиотерапевтическому действию. Прогнозируемые ОБУВ тенофовира составили 0,1 и 0,075 мг/м³.

Рекомендован ОБУВ аэрозоля тенофовира дизопроксила фумарата в воздухе рабочей зоны –

0,1 мг/м³. С учётом возможного максимального поглощения в течение рабочей смены в организм работающего может попасть 1 мг вещества, что в 300 раз меньше СТД (300 мг) и обеспечивает безопасные условия труда для работающих. Метод определения тенофовира дизопроксила фумарата в воздухе рабочей зоны – спектрофотометрический. Диапазон измеряемых концентраций 0,05–0,35 мг/м³ при длине волны 267 нм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Product Monograph. Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets 300 mg. Antiretroviral Agent. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA. Gilead Sciences Canada, Inc. Mississauga, ON L5N 2W3. Date of Revision: May 12, 2017. Электронный ресурс: <https://studyres.com/doc/23394663/tenofovir-disoproxil-fumarate> (дата обращения 23.04.2021)
2. Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Электронный ресурс: https://info-farm.ru/alphabet_index/n/nukleozidnye-ingibitory-obratnoj-tr.html (дата обращения 05.05.2021)
3. Регистр лекарственных средств России. Электронный ресурс: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5582.htm (дата обращения 05.05.2021)
4. Справочник лекарственных препаратов Видаль. Электронный ресурс: https://www.vidal.ru/drugs/tenofovir__45115 (дата обращения 03.06.2021)
5. Хоффман К., Рокштро Ю.К. *Лечение ВИЧ-инфекции 2011*. М.: Р. Валент, 2012.
6. Ющук Н.Д., Волгина Г.В., Томилина Н.А., Гаджихулиева М.М., Кочарян К.А. Нефротоксические эффекты высокоактивной антиретровирусной терапии (Обзор литературы). *Нефрология и диализ*. 2010; 12(3): 154–63.
7. Tenofovir Disoproxil. Toxicity Summary. The National Center for Biotechnology Information. Электронный ресурс: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tenofovir%20disoproxil#section=Toxicity-ToxicitySummary> (дата обращения 23.04.2021)
8. Электронный ресурс: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/truvada-epar-scientific-discussion_en.pdf (дата обращения 03.06.2021)

REFERENCES

1. Product Monograph. Viread (tenofovir disoproxil fumarate) Tablets 300 mg. Antiretroviral Agent. Gilead Sciences, Inc. Foster City, CA 94404 USA. Gilead Sciences Canada, Inc. Mississauga, ON L5N 2W3. Date of Revision: May 12, 2017. Available at: <https://studyres.com/doc/23394663/tenofovir-disoproxil-fumarate> (accessed 23.04.2021)
2. Nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Available at: https://info-farm.ru/alphabet_index/n/nukleozidnye-ingibitory-obratnoj-tr.html (accessed 05.05.2021) (in Russian)
3. Register of Medicines of Russia. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_5582.htm (accessed 05.05.2021) (in Russian)
4. Vidal Reference Book. Medicines in Russia. Available at: https://www.vidal.ru/drugs/tenofovir__45115 (accessed 03.06.2021)
5. Hoffman K., Rokshtro Yu.K. *Treatment of HIV infection 2011 [Lechenie VICH-infektsii 2011]*. Moscow: P. Valent, 20. (in Russian)
6. Yushchuk N.D., Volgina G.V., Tomilina N.A., Gadzhikulieva M.M., Kocharyan K.A. Hrotoxic effects of highly active antiretroviral therapy (Literature review). *Nephrologiya i dializ*. 2010; 12(3): 154–63. (in Russian)
7. Tenofovir Disoproxil. Toxicity Summary. The National Center for Biotechnology Information. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tenofovir%20disoproxil#section=Toxicity-Summary> (accessed 23.04.2021)
8. Discussion/human/000594/WC500043716.pdf EMEA. 2005. Available at: https://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific (accessed 11.05.2021)

ОБ АВТОРАХ:

Голубева Маргарита Ивановна (Golubeva Margarita Ivanovna), кандидат биологических наук, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна, Московская обл. E-mail: golubevatargo@mail.ru

Бидевкина Марина Васильевна (Bidevkina Marina Vasil'evna), доктор медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора, г. Москва. E-mail: bidevkinatv@niid.ru

Бобринева Ирина Алексеевна (Bobrineva Irina Alekseevna), ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна, Московская обл. E-mail: ural955@mail.ru

Федорова Эмма Алексеевна (Fedorova Emma Alekseevna), старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», г. Старая Купавна, Московская обл. E-mail: emfed@mail.ru

