

# Профилактическая токсикология и гигиеническое нормирование

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.16:615.9:547.596

Горохова Л.Г.<sup>1,2</sup>, Мартынова Н.А.<sup>1</sup>, Михайлова Н.Н.<sup>1,2</sup>

## ГИГИЕНИЧЕСКОЕ НОРМИРОВАНИЕ МЕСАЛАЗИНА КАК ПРОИЗВОДНОГО САЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк;

<sup>2</sup>Новокузнецкий институт (филиал) ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк

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

**Материал и методы.** Изучены токсические свойства производного салициловой кислоты – месалазина – в опытах на беспородных и линейных мышах, крысах, морских свинках и кроликах, содержащихся в стандартных условиях вивария и прошедших карантин. В опытах моделировали различные режимы (однократный, повторный, хронический) и способы воздействия (внутрижелудочный, ингаляционный, эпикутанный).

Определены величина средней смертельной дозы ( $LD_{50}$ ) месалазина, порог однократного острого действия ( $Lim_{ac}$ ); установлено раздражающее действие на кожу и слизистые, кумулятивная и аллергенная активность. При подостром и хроническом поступлении в организм по результатам биохимических и гематологических исследований определены основные органы-мишени.

**Результаты.** Установлено, что месалазин по величине среднесмертельных доз относится к веществам III класса опасности (умеренно опасные). Существенных различий в видовой и половой чувствительности животных к месалазину не выявлено: коэффициент видовых различий составил 2,84, коэффициент половой чувствительности – 1,2, что составляет менее трёх единиц. По степени специфического поражения крови месалазин относится к V классу (отсутствие эффекта избирательного влияния препарата на нарушение баланса различных форм гемоглобина). Месалазин обладает слабой способностью к кумуляции, не оказывает раздражающего действия на глаза и кожные покровы. Кожно-резорбтивный и сенсibilизирующий эффекты не выявлены.  $Lim_{ac}$  в условиях динамического ингаляционного воздействия установлен на уровне 30,4 мг/м<sup>3</sup>.

**Заключение.** Рекомендована предельно допустимая концентрация (ПДК) месалазина в воздухе рабочей зоны, равная 0,5 мг/м<sup>3</sup> (II класс опасности). Соблюдение указанного норматива обеспечит безопасность для здоровья и позволит исключить риск развития профессиональных заболеваний.

Ключевые слова: месалазин; токсикологическая характеристика; гигиеническое регламентирование.

**Для цитирования:** Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Михайлова Н.Н. Гигиеническое нормирование месалазина как производного салициловой кислоты. *Гигиена и санитария*. 2018; 97(7): 654-659. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-654-659>

**Для корреспонденции:** Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальных гигиенических исследований НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний, 654041, Новокузнецк. E-mail: [ponomarikova@mail.ru](mailto:ponomarikova@mail.ru)

Gorokhova L.G.<sup>1,2</sup>, Martynova N.A.<sup>1</sup>, Mikhailova N.N.<sup>1,2</sup>

## HYGIENIC RATIONING OF MESALAZINE AS SALICYLIC ACID DERIVATIVE

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation; <sup>2</sup>Novokuznetsk Institute (Branch) of FSBEI HE "Kemerovo State University", Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

**Introduction.** Hygienic rationing of the content of adverse substances in the air on the basis of an experimental study of their toxicity is aimed at the elaboration and creation of safe working conditions.

**Material and methods.** The toxic properties of the salicylic acid derivative (Mesalazine) have been studied in the experiments on out-bred and linear mice, rats, Guinea pigs, and rabbits kept in standard vivarium conditions and quarantined. In the experiments, various modes (single, repeated, chronic) and ways of exposure (intragastric, inhalation, epicutaneous) were simulated. The average lethal dose ( $LD_{50}$ ) of Mesalazine and the threshold of a single acute exposure ( $Lim_{as}$ ) were determined; irritant effect on the skin and mucous membranes, cumulative and allergenic activity were estimated. In subacute and chronic intake, the main target organs were determined based on the results of biochemical and hematological studies.

**Results.** By the value of the average lethal doses Mesalazine has been established to have to be classified as a substance of the 3<sup>rd</sup> hazard class (moderately hazardous). There were no significant differences in the species and the gender susceptibility of the animals to Mesalazine: the coefficient of species differences was 2.84; the coefficient of the gender susceptibility was 1.2, which was less than 3 units. In terms of the degree of specific blood damage, Mesalazine belongs to class V (no effect of the selective influence of the drug on the imbalance of various hemoglobin forms). Mesalazine has a weak ability to cumulate, have no irritating effects on the eyes and skin. Skin-resorptive and sensitizing effects were not revealed.  $Lim_{as}$  under the conditions of dynamic inhalation exposure is set at 30.4 mg/m<sup>3</sup>.

**Conclusion.** Maximum allowable concentration (MAC) of Mesalazine in the air of the working area as 0.5 mg/m<sup>3</sup> is recommended (hazard class II). Compliance with this standard will ensure the health preservation and will eliminate the risk of developing occupational diseases.

**Key words:** Mesalazine; toxicological characteristics; hygienic regulation.

**For citation:** Gorokhova L.G., Martynova N.A., Mikhailova N.N. Hygienic rationing of mesalazine as salicylic acid derivative. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(7): 654-659. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-7-654-659>

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

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

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

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received: 07 March 2018

Accepted: 24 April 2018

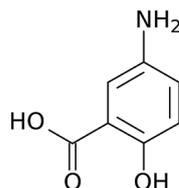
## Введение

Риск развития профессиональных заболеваний при производстве лекарственных препаратов в химико-фармацевтической отрасли определяет необходимость обеспечения условий труда, исключаящих развитие профессиональных отравлений и заболеваний. Своевременная профилактика и обеспечение безопасных условий труда возможны только с помощью разработки гигиенических нормативов содержания вредных веществ в воздухе рабочей зоны на основе экспериментального изучения их токсичности [1, 2]. Гигиеническое регламентирование включает информацию о характере биологического действия вредных веществ, их допустимых параметрах, методах объективного контроля, направленных на разработку соответствующих безопасных технологических решений [3].

Обширная группа синтетических органических соединений представлена производными салициловой кислоты, отличающимися большим разнообразием химической структуры. Среди салицилатов выявлены вещества, оказывающие противовоспалительное, жаропонижающее и болеутоляющее действие, что свидетельствует о высоком уровне биологической активности и широком спектре их фармакологических свойств. До настоящего времени одним из лучших антиагрегационных средств считается ацетилсалициловая кислота, которая широко используется для профилактики тромбозов [4]. Салицилаты являются базисными медикаментозными средствами для лечения воспалительных заболеваний толстого кишечника [5, 6]. Многочисленные рандомизированные исследования, проведенные в течение последнего десятилетия, показали, что основу лекарственной терапии хронических воспалительных заболеваний кишечника на сегодняшний день составляют препараты месалазина, в том числе в качестве препаратов выбора для стандартной терапии язвенного колита и болезни Крона [7–11].

Месалазин, 5-аминосалициловая кислота (5-амино-2-гидроксibenзойная кислота), представляет собой белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворимый в воде, но легко растворимый в разбавленных растворах кислот и щелочей. Температура плавления составляет 280–283 °С. Брутто-формула C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>3</sub>, молекулярная масса 153,15.

Структурная формула:



Месалазин обладает местным противовоспалительным и антибактериальным в отношении кишечной палочки и некоторых кокков действием, наиболее активно проявляющимся в толстом кишечнике [12, 13]. Препарат тормозит синтез и секрецию медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов, лейкотриенов) и блокирует активность нейтрофильной липооксигеназы [14]. Обладает антиоксидантной активностью, тормозит секрецию иммуноглобулинов лимфоцитами и миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз нейтрофилов [15].

В зависимости от формы применения высвобождение препарата может происходить в прямой и ободочной кишке или в конечном отделе тонкого кишечника [16]. Месалазин широко используется при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона в стадии обострения и для профилактики их рецидивов [17, 18].

Минимальная суточная терапевтическая доза (МСТД) месалазина равна 1,2 г, высшая суточная терапевтическая доза (ВСТД) – 4 г.

Производство месалазина характеризуется наличием ряда технологических особенностей, обуславливающих повышенный риск для работающих: низкий уровень механизации большинства операций, загрузка и разгрузка реагентов, полупродуктов синтеза и готовой лекарственной субстанции вручную [19]. При этом на любой из стадий не исключена возможность попадания конечного продукта синтеза в воздух рабочей зоны [20]. Возможность попадания субстанции препарата в воздух рабочих помещений и контакта работающих с ней при отсутствии сведений о токсичности и опасности для здоровья явилась основой для проведения исследований, целью которых было экспериментальное изучение токсических свойств месалазина с обоснованием гигиенического норматива в воздухе рабочей зоны.

## Материал и методы

Выполнен комплекс токсико-гигиенических, физиологических, биохимических, морфологических исследований с последующей статистической обработкой полученных результатов.

Токсичность субстанции месалазина исследовали в опытах *in vivo* на беспородных и линейных мышах, крысах, морских свинках и кроликах, которые прошли карантин и содержались в стандартных условиях вивария. В экспериментах изучены различные режимы (однократный, повторный, подострый) и способы воздействия на организм (внутрижелудочный, внутрибрюшинный, ингаляционный, эпикутанный). Определены величины средней смертельной дозы (ЛД<sub>50</sub>) месалазина при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении, порог

однократного острого ингаляционного действия ( $Lim_{ac}$ ); проведено выявление раздражающего действия на кожу и слизистые оболочки кумулятивной и аллергенной активности. При моделировании подострого поступления вещества в организм определены основные органы-мишени по результатам биохимических и гематологических исследований.

Выполнение экспериментальных работ проведено в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Министерства здравоохранения России № 267 от 19.06.2003 г.). Содержание и питание животных, постановка опытов соответствовали требованиям «Методических указаний к постановке исследований для обоснования санитарных стандартов вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (МУ) (№ 2163-80) и методических указаний «Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населённых мест и воде водных объектов» (МУ 1.1.726-98).

В опытах на крысах по методу Lim et al. определяли кумулятивные свойства месалазина [21]. Способность к резорбции месалазина через неповреждённую кожу и местное раздражающее действие исследовали в соответствии с МУ «Оценка действия вредных химических соединений на кожные покровы и обоснование предельно допустимых уровней загрязнения кожи» (№ 2102-79).

Изучение сенсибилизирующего действия осуществляли в опытах на морских свинках и мышах в соответствии с методическими указаниями «Требования к постановке экспериментальных исследований по обоснованию ПДК промышленных химических аллергенов в воздухе рабочей зоны и атмосферы» (МУ 1.1.578-96).

Местное действие на слизистые оболочки глаз изучали в опытах на кроликах при внесении веществ в нативном виде однократно в конъюнктивальный мешок правого глаза.

При проведении 4-недельного подострого эксперимента (введение 0,1  $LD_{50}$  5 раз в неделю) для изучения характера токсического действия использовали следующие показатели: масса тела, суммационно-пороговый показатель (СПП), ректальная температура, двигательная активность в лабиринте [22]. Исследование биохимических показателей включало: активность аспаратаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ) и щелочной фосфатазы, концентрацию общего холестерина и мочевины в сыворотке крови, спонтанный диурез, относительную плотность мочи, общее содержание белка и ионов хлора в сыворотке крови и моче [23]. Проведён клинический анализ периферической крови.

В опытах на крысах при ингаляционном воздействии устанавливали  $Lim_{ac}$ . Пороговость эффекта определяли по изменению маркерных показателей, выявленных в подостром эксперименте. Измерение концентрации месалазина в воздухе затравочных камер проводили с использованием спектрофотометрии.

Для статистической обработки полученных результатов использовали пакет статистических программ Statistic for Windows 6.0 согласно рекомендациям по биомедицинской статистике [24]. При принятии решения о виде распределения признаков использовали W-критерий Шапиро–Уилка [25]. Для сравнения несвязанных групп при нормальном распределении признаков применяли t-критерий Стьюдента. Ориентировочные безопасные уровни воздействия (ОБУВ) рассчитывали по уравнениям, рекомендованным «Методическими указаниями по установлению ОБУВ вредных веществ в воздухе рабочей зоны» (№ 4000-85).

## Результаты

$LD_{50}$  месалазина при введении в желудок в виде масляной суспензии для крыс-самцов и мышей-самок составила 3200 (2759÷3712) и 1350 (1015÷1796) мг/кг (метод Литчфилда и Уилкоксона), для мышей-самцов – 1125 мг/кг (метод Deichmann и Le Blanc), что позволило, согласно требованиям ГОСТ 12.1.007-76, отнести месалазин к веществам III класса опасности (умеренно опасные). Значительных различий в видовой и половой чувствительности животных к месалазину не выявлено: коэффициент видовой различий (КВР) составил 2,84, коэффициент половой чувствительности (КПЧ) – 1,2, что составляет менее трёх единиц.

$LD_{50}$  месалазина при внутрибрюшинном введении по методу Deichmann и Le Blanc для крыс-самок составила 1500 мг/кг, для мышей-самцов – 750 мг/кг (практически нетоксично, по классификации К.К. Сидорова, 1973).

Развитие признаков интоксикации и динамику выживаемости наблюдали в течение 14 дней. Клиническая картина отравления характеризовалась малоподвижностью животных, общим угнетением, редким затруднённым дыханием, снижением ректальной температуры тела по сравнению с контролем. Гибель животных при внутрижелудочном введении наступала в течение 1–5 суток, при внутрибрюшинном – в течение первых суток.

Поскольку месалазин является аминокислотой, была изучена возможность избирательного влияния препарата на нарушение баланса различных форм гемоглобина [26, 27]. С этой целью определялось содержание дериватов гемоглобина в периферической крови крыс через 3 ч после введения вещества в желудок в дозе 1600 мг/кг (1/2  $LD_{50}$ ). Исследование показало, что максимальный уровень метгемоглобина был равен  $0,42 \pm 0,068\%$  (в контрольной группе –  $0,28 \pm 0,110\%$ ), сульфгемоглобин в крови отсутствовал, процент оксигемоглобина был равен  $99,58 \pm 0,067$ , падения количества общего гемоглобина не наблюдалось. Указанное свидетельствует о том, что по степени специфического поражения крови месалазин, согласно классификации Н.М. Василенко [28], относится к V классу (отсутствие эффекта).

При внесении в конъюнктивальный мешок глаза кроликов 50 мг порошка месалазина отмечено небольшое слезотечение и слабая гиперемия слизистой, проходящие через 2-3 часа.

Двадцатикратное 4-часовое нанесение 30%-ной мази вещества на вазелиновой основе на кожу морских свинок и хвосты крыс не вызывало местного раздражающего действия; не выявлено симптомов интоксикации, гибель животных не наблюдалась.

При воспроизведении гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) в опытах на мышах [29] сенсибилизирующих свойств у месалазина не обнаружено: показатель ГЗТ (величина отёка) опытных мышей достоверно не отличался от контроля. В опытах на морских свинках, проведённых методом многократных эпикутантных аппликаций, также не выявлено аллергенных свойств у месалазина.

Эксперимент показал, что месалазин обладает слабой способностью к кумуляции – коэффициент кумуляции ( $K_{кум}$ ) равен 6,5.

В подостром эксперименте месалазин в разные сроки затравки вызывал увеличение СПП, активности АлТ, спонтанного диуреза, общего содержания ионов хлора и белка в моче, уменьшение относительной плотности мочи и концентрации ионов хлора в сыворотке крови (таблица). При исследовании периферической крови у крыс в про-

Состояние периферической крови и биохимические показатели мочи и сыворотки крови крыс при подостром отравлении месалазином ( $M \pm m$ )

Показатель	Срок исследования			
	через 2 недели		через 4 недели	
	Группа животных			
	опыт	контроль	опыт	контроль
Исследование периферической крови:				
Гемоглобин, г/л	148,1 ± 4,53*	157,1 ± 2,26	139,5 ± 4,28*	153,3 ± 3,98
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	6,64 ± 0,13	6,93 ± 0,18	6,30 ± 0,09**	6,88 ± 0,15
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	7,8 ± 0,50	7,8 ± 0,69	10,6 ± 0,98	11,9 ± 1,22
Лейкоцитарная формула:				
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,6 ± 0,25	1,0 ± 0,25	1,2 ± 0,25	1,0 ± 0,25
Сегментоядерные нейтрофилы, %	18,5 ± 1,74*	26,9 ± 3,5	25,5 ± 4,22	29,7 ± 4,09
Эозинофилы, %	3,4 ± 0,62	4,5 ± 0,50	3,9 ± 0,74	7,3 ± 0,87
Моноциты, %	4,9 ± 0,37	5,0 ± 0,5	5,3 ± 0,62	7,6 ± 0,50
Лимфоциты, %	72,6 ± 1,4*	62,6 ± 4,10	64,1 ± 4,22	60,4 ± 4,09
Исследование мочи:				
Концентрация С1 в моче, г/л	85,7 ± 9,01	85,9 ± 8,76	71,5 ± 8,27**	124,8 ± 15,70
Общее содержание С1 в моче, ммоль	0,463 ± 0,051	0,352 ± 0,043	0,422 ± 0,031*	0,312 ± 0,037
Концентрация белка в моче, г/л	0,171 ± 0,0,32	0,144 ± 0,017	0,312 ± 0,082	0,256 ± 0,042
Общее содержание белка в моче, мг	0,925 ± 0,217	0,589 ± 0,115	1,843 ± 0,307**	0,640 ± 0,112
Исследование сыворотки крови:				
Активность АсТ, ммоль/(ч-л)	2,32 ± 0,162	2,26 ± 0,068	1,45 ± 0,057	1,42 ± 0,037
Активность АлТ, ммоль/(ч-л)	0,92 ± 0,134*	0,53 ± 0,081	0,79 ± 0,047*	0,48 ± 0,109
Активность щелочной фосфатазы, Ед/л	278,2 ± 22,51	314,8 ± 15,69	290,5 ± 17,64	310,7 ± 14,46
Мочевина, ммоль/л	2,85 ± 0,26	2,70 ± 0,21	4,6 ± 0,55	4,5 ± 0,34
Общий холестерин, ммоль/л	2,4 ± 0,12	2,3 ± 0,16	2,43 ± 0,011	2,60 ± 0,14
Белок, г/л	70,6 ± 1,51	70,0 ± 1,46	75,5 ± 0,96	75,5 ± 1,02
Концентрация С1, ммоль/л	113,5 ± 2,91**	124,4 ± 1,19	115,1 ± 2,29	109,2 ± 5,01

Примечание. Различия с контролем достоверно: \* – при  $p < 0,05$ , \*\* – при  $p < 0,01$ , \*\*\* – при  $p < 0,001$ . В каждой группе по 10 животных.

цессе затравки изучаемыми веществами выявлено снижение количества эритроцитов и уровня гемоглобина, свидетельствующие о наличии у животных явлений гемической гипоксии. После двух недель затравки наблюдались нейтропения и относительный лимфоцитоз.

Обнаруженные изменения свидетельствуют о наличии токсического влияния месалазина на функциональное состояние организма с преимущественным поражением системы крови и умеренной нефротоксичностью.

$Lim_{ac}$  в условиях динамического ингаляционного воздействия установлен на уровне 30,4 мг/м<sup>3</sup> по достоверному снижению активности каталазы сыворотки крови и количества лейкоцитов.

Среднее значение ОБУВ месалазина, рассчитанного по уравнениям, рекомендованным МУ ГН 1.1.726-98 с учетом  $LD_{50}$ ,  $K_{кум}$ ,  $Lim_{ac}$ , КВР равно 0,87 мг/м<sup>3</sup>.

Поскольку лечебный эффект месалазина обусловлен преимущественно его местным воздействием на слизистую оболочку кишечника, расчет ОБУВ по уравнениям с учетом МСТД и ВСТД не проводился.

## Заключение

Месалазин по химическому строению, характеру действия и параметрам токсикометрии близок к изученной по полной программе ацетилсалициловой кислоте, для которой законодательно утверждена ПДК в воздухе рабочей зоны, равная 0,5 мг/м<sup>3</sup>, и к другим производным салициловой кислоты (салициламид, фенилсалицилат, ПАСК, бепаск), для которых рекомендована и утверждена групповая ПДК в воздухе рабочей зоны также на уровне 0,5 мг/м<sup>3</sup> [30].

Учитывая вышеизложенное, нами рекомендована ПДК месалазина в воздухе рабочей зоны, равная 0,5 мг/м<sup>3</sup> (II класс опасности). При соблюдении указанного норматива поглощенная из воздуха рабочей зоны доза месалазина в условиях производства составит около 5–10 мг за смену. Запас от минимальной суточной терапевтической дозы составит диапазон в 120–240 раз, что обеспечит безопасность для здоровья и позволит исключить риск развития профессиональных заболеваний. Полученные сведения о токсичности месалазина включены в промышленный регламент на производство и используются для контроля за качеством производственной среды с целью создания безопасных условий труда.

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

## Литература

- Измеров Н.Ф., Каспаров А.А. Медицина труда. М.: Медицина; 2002.
- Горохова Л.Г., Уланова Е.В., Шавцова Г.М., Ердеева С.В., Блажина О.Н. Состояние здоровья работающих в химико-фармацевтической отрасли. *Медицина труда и промышленная экология*. 2018; (6): 38-42.
- Рахманин Ю.А. Актуальные проблемы экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения. *Гигиена и санитария*. 2012; (5): 4-8.
- Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. *Креативная кардиология*. 2013; (1): 45-58.
- Златкина А.Р. Современная терапевтическая тактика воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2004; (1): 28-31.

6. Степанов Ю.М., Стойкевич М.В., Сорочан Е.В. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты в лечении воспалительных заболеваний кишечника. *Гастроэнтерология*. 2016; 61 (3): 80-87.
7. Ситкин С.И., Жигалова Т.Н., Коновалова Н.О., Ткаченко Е.И. Комбинированная терапия месалазином и выбор лечебного подхода при воспалительных заболеваниях кишечника. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010; (5): 34-40.
8. Bokemeyer B., Hommes D., Gill I., Broberg P., Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J. Crohns. Colitis*. 2012; 6 (4): 476-82.
9. Шапина М.В., Халиф И.Л. Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования. *Медицинский совет*. 2017; (15): 44-50.
10. Williams C., Panaccione R., Ghosh S., Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011; 4 (4): 237-248.
11. Hauso O., Martinsen T.C., Waldum H 5-Aminosalicylic acid, a specific drug for ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50 (8): 933-941.
12. Семина И.И., Кабанова Т.В., Порфирьева Н.Н., Сафина З.З., Ситенков А.Ю., Елизарова А.С., Мустафин Р.И. Изучение противовоспалительной активности микрочастиц полимер-лекарственного комплекса с месалазином на модели экспериментального колита у крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (6): 244.
13. Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Digestive Diseases and Sciences*. 1987; 32: 577-82.
14. Klotz U. The pharmacological profile and clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid). *Arzneimittel-Forschung*. 2012; 62 (2): 53-58
15. Gordon G.L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A.C. et al. Once-daily Mesalamine formulation for maintenance of remission in ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol*. 2016; 50 (4): 318-25. Doi: 10.1097/MCG.0000000000000414
16. Ситенков А.Ю., Сафина З.З., Елизарова А.С., Порфирьева Н.Н., Кабанова Т.В., Семина И.И., Мустафин Р.И. Изучение противовоспалительной активности микрочастиц полимер-лекарственного комплекса с месалазином на модели экспериментального колита у крыс. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (6): 244-6.
17. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380:1606.
18. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна; 2012.
19. Gathuru I., Dolan D., Buchanich J., Marsh G.M. Health Hazards in the Pharmaceutical Industry: A Review of the Literature. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*. 2015; 4(3); 1-15, Doi:10.4172/2167-7689.1000145
20. Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Кизиченко Н.В., Логунова Т.Д. Гигиенические аспекты состояния здоровья работающих в химико-фармацевтическом производстве. *Медицина в Кузбассе*. 2017; (3): 11-16.
21. Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E.A. Method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Intern. Pharm.* 1961; 130: 336-52.
22. Горохова Л.Г., Соседова Л.М., Мартынова Н.А. Доклиническое исследование как основа гигиенического нормирования производных бензофурана. *Медицина труда и промышленная экология*. 2011; (7): 30-3.
23. Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Колова Е.П. К вопросу о гигиеническом нормировании лекарственных препаратов бензодиазепинового ряда. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (5): 32-35.
24. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина; 2000.
25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера; 2002.
26. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Оценка токсичности 3-бромамнобензола сульфата как основа прогнозирования профессионального риска здоровью. *Токсикологический вестник*. 2014; (5): 21-25.
27. Артохов В.Г., Калаева Е.А., Путинцева О.В., Полнобездьева А.И. Модификация структурно-функциональных свойств гемоглобина человека, индуцированная нитроглицерином, в условиях различного кислородного режима. *Биомедицинская химия*. 2016; (3): 251-8.
28. Василенко Н.М. Воздействие ароматическими нитросоединениями на человека и животных. *Гигиена и санитария*. 1972; (45): 31-5.
29. Забродский П.Ф. Иммунотоксикология фосфорорганических соединений. Саратов: Саратовский источник; 2016.
30. Мартынова Н.А., Горохова Л.Г. Экспериментальное обоснование ориентировочного безопасного уровня воздействия 5-фенилазосалициловой кислоты в воздухе рабочей зоны. В кн.: Профессиональные и экологические риски в медицине труда и экологии человека. Пути решения проблемы от теории к практике: Материалы XLVIII научно-практической конференции «Гигиена, организация здравоохранения и профилактика» и семинара «Актуальные вопросы современной профпатологии». Кемерово: Примула; 2013: 50-2.

## References

1. Izmerov N.F., Kasparov A.A. Occupational medicine. [Meditina truda]. Moscow: Meditsina; 2002. (in Russian)
2. Gorokhova L.G., Ulanova E.V., Shavcova G.M., Erdeeva S.V., Blazhina O.N. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2018; (6): 38-42. (in Russian)
3. Rakhmanin Yu.A. Updating the problems of human ecology and environmental health and the ways of solving them. *Gigiena i sanitariya*. 2012; (5): 4-8. (in Russian)
4. Golukhova E.Z., Ryabinina M.N. Current aspects of antiplatelet therapy. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; (1): 45-58. (in Russian)
5. Zlatkina A.R. Modern therapeutic tactics of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*. 2004; (1): 28-31. (in Russian)
6. Stepanov Yu.M., Stoykevich M.V., Sorochan O.V. Application of 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterologiya*. 2016; 61 (3): 80-87. (in Russian)
7. Sitkin S.I., Zhigalova T.N., Konovalova N.O., Tkachenko Ye.I. The combined mesalazine treatment and medical tactics at inflammatory bowel diseases. *Klinicheskie perspektivy v gastroenterologii, gepatologii*. 2010; (5): 34-40. (in Russian)
8. Bokemeyer B., Hommes D., Gill I., Broberg P., Dignass A. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J. Crohns. Colitis*. 2012; 6 (4): 476-82.
9. Shapina M.V., Khalif I.L. Use of 5-aminosalicylic acid for treatment of ulcerative colitis in different dosage modes. *Meditinskiy sovet*. 2017; (15): 44-50. (in Russian)
10. Williams C., Panaccione R., Ghosh S., Rioux K. Optimizing clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid) in inflammatory bowel disease. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2011; 4 (4): 237-248.
11. Hauso O., Martinsen T.C., Waldum H 5-Aminosalicylic acid, a specific drug for ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50 (8): 933-941.

12. Semina I.I., Kabanova T.V., Porfireva N.N., Safina Z.Z., Sitenkov A.Yu., Elizarova A.S., Mustafin R.I. A study of anti-inflammatory activity of polymer-drug complex microparticles with mesalazine on model of experimental colitis in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (6): 244. (in Russian)
13. Nielsen OH, Bukhave K, Elmgreen J. Inhibition of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in human neutrophils by sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Digestive Diseases and Sciences*. 1987; 32: 577-82.
14. Klotz U. The pharmacological profile and clinical use of mesalazine (5-aminosalicylic acid). *Arzneimittel-Forschung*. 2012; 62 (2): 53-58
15. Gordon G.L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A.C. et al. Once-daily Mesalamine formulation for maintenance of remission in ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Gastroenterol*. 2016; 50 (4): 318-25. Doi: 10.1097/MCG.0000000000000414
16. Sitenkov A.Yu., Safina Z.Z., Elizarova A.S., Porfireva N.N., Kabanova T.V., Semina I.I., Mustafin R.I. A study of anti-inflammatory activity of polymer-drug complex microparticles with mesalazine on model of experimental colitis in rats. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2016; (6): 244-6. (in Russian)
17. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012; 380:1606.
18. Mashkovsky M.D. Medicinal products [Lekarstvennyye sredstva]. Moscow: Novaya volna; 2012. (in Russian)
19. Gathuru I., Dolan D., Buchanich J., Marsh G.M. Health Hazards in the Pharmaceutical Industry: A Review of the Literature. *Pharmaceutical Regulatory Affairs*. 2015; 4(3); 1-15, Doi:10.4172/2167-7689.1000145
20. Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kizichenko N.V., Logunova T.D. Hygienic aspects of health status of the workers in chemical and pharmaceutical production. *Medicina v Kuzbasse*. 2017; (3): 11-16. (in Russian)
21. Lim R.K., Rink K.G., Glass H.G., Soaje-Echague E.A. Method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch. Intern. Pharm.* 1961; 130: 336-52.
22. Gorokhova L.G., Sosedova L.M., Martynova N.A. Preclinical study as a basis for hygienic regulation of benzofuran derivatives. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2011; (7): 30-3. (in Russian)
23. Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kolova E.P. On hygienic regulation of benzodiazepines. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (5): 32-35. (in Russian)
24. Medik V.A., Tokmachev M.S., Fishman B.B. Statistics in medicine and biology. [Statistika v meditsine i biologii]. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
25. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package [Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA]. Moscow: Media Sfera; 2002. (in Russian)
26. Martynova N.A., Gorokhova L.G. Evaluation of toxicity of 3-bromo aminobenzene sulfate as a basis for prediction of occupational risk to health. *Toksikologicheskij vestnik*. 2014; (5): 21-25. (in Russian)
27. Artyukhov V.G., Kalaeva E.A., Putintseva O.V., Polyubez'eva A.I. The modification of structural and functional properties of human hemoglobin induced by nitroglycerin under different oxygen regime conditions. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2016; (3): 251-8. (in Russian)
28. Vasilenko N.M. Effects of aromatic nitro compounds on human and animals. *Gigiena i sanitariya*. 1972; (45): 31-5. (in Russian)
29. Zabrodsky P.F. Immunotoxicology of organophosphorus compounds. [Immunotoksikologiya fosfororganicheskikh soedineniy]. Saratov: Saratovskiy istochnik; 2016. (in Russian)
30. Martynova N.A., Gorokhova L.G. Experimental substantiation of a tentative safe level of the exposure to 5-phenylazosalicylic acid in the air of the working area. In: Professional and environmental risks in occupational medicine and human ecology. Ways to solve the problem from theory to practice: Materials of the XLVIII scientific-practical conference "Hygiene, healthcare organization and occupational pathology" and the seminar "Actual issues of modern occupational pathology". [Materialy XLVIII nauchno-prakticheskoy konferentsii "Gigiena, organizatsiya zdavookhraneniya i profpatologiya" i seminar "Aktual'nye voprosy sovremennoy profpatologii"]. Kemerovo: Primula; 2013: 50-2. (in Russian)

Поступила 07.03.2018

Принята к печати 24.04.2018