

Читать
онлайн
Read
onlineГорохова Л.Г.^{1,2}, Кизиченко Н.В.^{1,2}, Бугаева М.С.¹, Михайлова Н.Н.¹

Оценка токсического действия 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида на организм

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк, Россия;²Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный университет», 654041, Новокузнецк, Россия

Введение. В современной медицинской практике для лечения психических расстройств широко применяется флуоксетин гидрохлорид (прозак), относящийся к группе высокоэффективных антидепрессантов. Российское производство препарата отличается экономически целесообразной технологией получения. В синтезе флуоксетина важнейшей стадией является получение основного интермедиата – 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида. Данные о токсическом действии данного вещества на организм в открытой печати, в том числе в международной базе данных PubChem, отсутствуют.

Цель исследования – оценка токсического действия 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида на организм лабораторных животных.

Материалы и методы. При изучении токсического действия 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида в опытах на крысах воспроизводили режимы однократного ингаляционного и подострого внутрижелудочного способов воздействия. Влияние вещества на состояние животных оценивали по результатам исследований периферической крови, показателям биохимических анализов сыворотки крови, морфологическим изменениям внутренних органов: печени, почек, сердца, желудка, поджелудочной и щитовидной желез. Использовались также интегральные параметры.

Результаты. У животных, подвергшихся острой ингаляционной интоксикации и подострому внутрижелудочному воздействию, выявлен однотипный характер изменений периферической крови и биохимического профиля. Поступление 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида не вызывало значимых изменений в периферической крови. Биохимический профиль животных выявил повышенную активность АсАТ, АлАТ и щелочной фосфатазы. В сыворотке крови затравленных крыс обнаружено повышение общего холестерина, триглицеридов и мочевины при сниженном содержании белка и билирубина. Воздействие 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида выявило на морфологическом уровне сосудистые нарушения во всех внутренних органах, а также умеренно выраженную жировую дистрофию печени и почек. В отдельных участках печени имелись мелкофокусные мультилакунарные некрозы, которые охватывали группы гепатоцитов.

Ограничения исследования. Исследование ограничено изучением токсикологических характеристик 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида. Опыты *in vivo*, проведённые в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество, связанное с опасностями для животных и с общественными этическими взглядами на опыты *in vivo*.

Заключение. Разные способы поступления 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида в условиях острого ингаляционного и подострого внутрижелудочного экспериментов приводят к целому ряду нарушений гепатобилиарной системы с негативным влиянием на общее состояние организма. В качестве дополнительной профилактической меры для минимизации риска острых и хронических интоксикаций на производствах, где возможен контакт с веществом, в том числе при синтезе флуоксетина, можно предложить расширение перечня биохимических анализов крови и ультразвуковое исследование печени в рамках периодических медицинских осмотров работников.

Ключевые слова: 3-метиламинопропиофенона гидрохлорид; подострая интоксикация; ингаляционное воздействие; гепатотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний» (протокол № 4§1 от 5.12.2022г.). Содержание, кормление и выведение животных из эксперимента проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивной Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, использующихся для научных целей.

Для цитирования: Горохова Л.Г., Кизиченко Н.В., Бугаева М.С., Михайлова Н.Н. Оценка токсического действия 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида на организм. *Гигиена и санитария*. 2023; 102(4): 402–406. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-402-406> <https://www.elibrary.ru/ABCDE>

Для корреспонденции: Горохова Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. молекулярно-генетических и экспериментальных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний», 654041, Новокузнецк. E-mail: ronomafikova@mail.ru

Участие авторов: Горохова Л.Г. – концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, статистическая обработка, написание текста; Кизиченко Н.В. – сбор материала и обработка данных, статистическая обработка; Бугаева М.С. – морфогистологические исследования, написание текста; Михайлова Н.Н. – редактирование. Все авторы – утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 13.12.2022 / Принята к печати: 24.03.2023 / Опубликована: 29.05.2023

Larisa G. Gorokhova^{1,2}, Natalya V. Kizichenko^{1,2}, Maria S. Bugaeva¹, Nadezhda N. Mikhailova¹

Assessment of the toxic effect of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride on the body

¹Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation;²Kuzbass Humanitarian Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation

Introduction. In modern medical practice, fluoxetine hydrochloride (prozac), referred to the group of highly effective antidepressants, is widely used for the treatment of mental disorders. In Russia, the domestic production of the drug with an economically feasible production technology has been managed. In the synthesis of fluoxetine, the most important stage is the preparation of the main intermediate – 3-methylaminopropiophenone hydrochloride. Data on the toxic effect of this substance on the body in the open press, including in the international database PubChem, are not available.

The research aim was the study on the toxic effect of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride on the body of laboratory animals.

Materials and methods. When studying the toxic effect of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride in experiments on rats, the modes of single inhalation and subacute intragastric methods of exposure were reproduced. The effect of the substance on the condition of animals was assessed by the results of peripheral blood studies, biochemical blood serum parameters, morphological changes in internal organs including liver, kidneys, heart, stomach, pancreas and thyroid glands. Integral parameters were also used.

Results. The results of the examination of animals subjected to acute inhalation intoxication and subacute intragastric exposure showed the same type of the changes in the peripheral blood and biochemical profile. The intake of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride did not cause significant changes in the peripheral blood. The biochemical profile of the animals showed an increased activity of AST, ALT and alkaline phosphatase. In the blood serum of the primed rats, an increased content of total cholesterol, triglycerides and urea with a reduced content of protein and bilirubin was found. The impact of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride at the morphological level revealed vascular disorders in all internal organs and moderately severe fatty degeneration of the liver and kidneys. In some parts of the liver, there was small-focus multi-lacunar necrosis which covered groups of hepatocytes.

Limitations. The investigation is limited to the study on the toxicological characteristics of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride. In accordance with the directive documents on the protection of experimental animals, the number of in vivo experiments is limited which is connected with the dangers of animals and with public ethical views on in vivo experiments.

Conclusion. Different methods of intake of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride under the conditions of acute inhalation and subacute intragastric experiments lead to a number of disorders of the hepatobiliary system with a negative impact on the common health status of the body. As an additional preventive measure to minimize the risk of acute and chronic intoxication in industries where contact with the substance is possible, including those involved in the synthesis of fluoxetine, an extended list of biochemical blood tests, ultrasound observation of the liver as part of periodic medical examinations of workers can be offered.

Keywords: 3-methylaminopropiophenone hydrochloride; subacute intoxication; inhalation exposure; hepatotoxicity

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases (Protocol No. 4§1, dated December 5, 2022). The keeping, feeding and withdrawal of the animals from the experiment were carried out in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS No. 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of 22.09.2010 on the protection of animals used for scientific research goals.

For citation: Gorokhova L.G., Kizichenko N.V., Bugaeva M.S., Mikhailova N.N. Assessment of the toxic effect of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride on the body. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2023; 102(4): 402-406. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2023-102-4-402-406> <https://www.elibrary.ru/ABCDEF> (In Russ.)

For correspondence: Larisa G. Gorokhova, MD, PhD, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases, Novokuznetsk, 654041, Russian Federation. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about the authors:

Gorokhova L.G., <https://orcid.org/0000-0002-0545-631X> Kizichenko N.V., <https://orcid.org/0000-0001-5665-2604>
Bugaeva M.S., <https://orcid.org/0000-0003-3692-2616> Mikhailova N.N., <https://orcid.org/0000-0002-1127-6980>

Contribution: Gorokhova L.G. — the concept and design of the study, collection and processing of material, statistical processing, writing the text; Kizichenko N.V. — collection and processing of material, statistical processing; Bugaeva M.S. — carrying out morpho-histological researches, writing the text; Mikhailova N.N. — editing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: December 13, 2022 / Accepted: March 24, 2023 / Published: May 29, 2023

Введение

Вопросы диагностики, нозологической дифференциации, выбора тактики лечения химических интоксикаций (особенно комплексного генеза) у работников, занятых в производстве фармакологических препаратов, остаются актуальными. Это обусловлено недостаточными данными, а зачастую их отсутствием, о токсичности многочисленных химических соединений, используемых на разных стадиях синтеза конечного продукта.

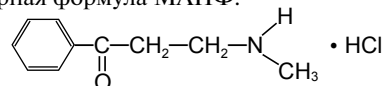
В медицинской практике для лечения психических расстройств широко применяется флуоксетин гидрохлорид (прозак) [1]. Он является трифторпроизводным феноксипропиламина и относится к группе высокоэффективных антидепрессантов [2, 3]. Из-за отсутствия отечественного производства прозак долгое время импортировался. С учётом высокой эффективности препарата в настоящее время организовано его производство в России и разработана экономически целесообразная технология получения. В синтезе флуоксетина наибольшую трудность представляет получение основного интермедиата — 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида [4]. В открытой печати, в том числе в международной базе данных PubChem, информация о токсическом действии на организм 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида (МАПФ) отсутствует [5]. Это определило цель исследования — изучение токсического действия 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида на организм экспериментальных животных.

Материалы и методы

Основным полупродуктом в цепочке синтеза лекарственного препарата флуоксетина является 3-метиламинопропиофенона гидрохлорид, который представляет собой белый с

кремовым оттенком кристаллический порошок, легко растворимый в воде, спиртах, хлороформе.

Структурная формула МАПФ:



В исследованиях нами был использован серийный технический образец МАПФ, соответствующий требованиям регламента производства флуоксетина с содержанием вещества 97,7%. Образец был предоставлен экспериментальным цехом по отработке технологии получения синтетических препаратов ОАО «Органика» (г. Новокузнецк).

Токсическое действие МАПФ изучали на белых аутбредных крысах с диапазоном массы тела 180–250 г. В эксперименте воспроизводили разные режимы и способы воздействия: однократный ингаляционный и подострый внутрижелудочный. Проведёнными ранее исследованиями для МАПФ были определены параметры острой токсичности и рассчитана средняя смертельная доза (LD₅₀) для крыс при внутрижелудочном введении, которая составила 2150 (1846 ÷ 2505) мг/кг.

Мониторинг ключевых показателей биохимического профиля сыворотки и состояния периферической крови под воздействием 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида проведён в подостром опыте (введение 0,1 LD₅₀ вещества в виде 20%-го водного раствора в течение четырёх недель) и в условиях однократного острого эксперимента. Острое воздействие осуществлялось в условиях динамической ингаляционной заправки МАПФ в концентрации 76,3 мг/м³, что выше установленной пороговой концентрации (Lim_{ac} ≈ 40,2 мг/м³).

Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в

Влияние различных способов поступления в организм 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида на функциональное состояние и показатели крови экспериментальных животных, $M \pm m$ Effect of various methods of intake of 3-methylaminopropiophenone hydrochloride on the functional state and blood parameters of experimental animals, $M \pm m$

Показатель Parameter	Группа животных Animal group	Подострое внутрижелудочное введение, 215 мг/кг Subacute intragastric administration, 215 mg/kg	Острое ингаляционное отравление, 76,3 мг/м ³ Acute inhalation poisoning, 76.3 mg/m ³
<i>Интегральные показатели / Integral indices</i>			
Масса тела, г Body weight, gr	Опыт / Experiment	257.8 ± 6.59*	—
	Контроль / Control	275.2 ± 7.21	—
Температура тела, °С Body temperature, °C	Опыт / Experiment	38.5 ± 0.08**	38.7 ± 0.08**
	Контроль / Control	38.0 ± 0.06	38.4 ± 0.06
Суммационно-пороговый показатель, В Summation and threshold index, V	Опыт / Experiment	6.5 ± 0.10**	4.9 ± 0.21*
	Контроль / Control	4.9 ± 0.21	4.4 ± 0.10
<i>Показатели периферической крови / Peripheral blood parameters</i>			
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	Опыт / Experiment	165.9 ± 4.28	155.3 ± 1.71
	Контроль / Control	158.2 ± 4.28	148.4 ± 2.50
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /l	Опыт / Experiment	7.12 ± 0.14	6.94 ± 0.09
	Контроль / Control	6.91 ± 0.15	6.67 ± 0.14
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /L	Опыт / Experiment	8.0 ± 0.64	7.1 ± 0.61
	Контроль / Control	9.5 ± 0.81	7.2 ± 0.33
<i>Биохимические показатели сыворотки крови / Biochemical parameters of blood serum</i>			
Активность АсАТ, ммоль/(ч · л) Aspartate aminotransferase activity, mmol/(h · L)	Опыт / Experiment	1.90 ± 0.052**	1.81 ± 0.058**
	Контроль / Control	1.65 ± 0.046	1.55 ± 0.060
Активность АлАТ, ммоль/(ч · л) Alanine aminotransferase activity, mmol/(h · L)	Опыт / Experiment	0.86 ± 0.115**	0.67 ± 0.059*
	Контроль / Control	0.35 ± 0.081	0.52 ± 0.044
Активность щелочной фосфатазы, Е/л Alkaline phosphatase activity, U/L	Опыт / Experiment	330.5 ± 15.41*	360.0 ± 10.28*
	Контроль / Control	287.0 ± 12.35	284.8 ± 5.62
Общий белок, г/л Total protein, g/L	Опыт / Experiment	64.6 ± 2.28*	73.2 ± 2.85
	Контроль / Control	74.1 ± 2.52	77.5 ± 3.10
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	Опыт / Experiment	3.3 ± 0.48	1.7 ± 0.18
	Контроль / Control	2.1 ± 0.09	1.7 ± 0.13
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	Опыт / Experiment	1.31 ± 0.082	1.75 ± 0.21
	Контроль / Control	1.12 ± 0.066	1.76 ± 0.14
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/L	Опыт / Experiment	7.8 ± 0.20	8.1 ± 0.39
	Контроль / Control	8.3 ± 0.43	8.0 ± 0.22
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, μmol/L	Опыт / Experiment	12.1 ± 0.83*	11.7 ± 2.30
	Контроль / Control	14.5 ± 0.30	13.0 ± 2.11
Мочевина, ммоль/л Blood urea, mmol/L	Опыт / Experiment	3.9 ± 0.25**	5.8 ± 0.31
	Контроль / Control	2.7 ± 0.07	5.8 ± 0.34

Примечание. Значимое различие по сравнению с животными контрольной группы: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Note: a significant difference compared to the control group animals (* at $p < 0.05$; ** at $p < 0.01$; *** at $p < 0.001$).

иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Забор крови у крыс осуществляли из хвостовой вены. Состояние системы крови оценивали согласно общепринятым клиническим параметрам периферической крови: количеству эритроцитов и лейкоцитов, уровню гемоглобина. Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [6]. Подсчёт количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Число эритроцитов и лейкоцитов рассчитывали по принятым формулам [7].

Стандартными методами с помощью диагностических наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия) определяли такие биохимические показатели сыворотки крови, как активность аспаратаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы и концентрацию

общего белка, холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевины, билирубина.

Гистоморфологическим исследованиям подвергались следующие органы экспериментальных животных: печень, селезёнка, сердце, почки, желудок, поджелудочная железа. После фиксации и гистологической проводки на аппарате для гистологической обработки тканей АГТ-01 (Россия) из залитых парафином образцов на ротационном микротоме МЗП-01 (Россия) готовили срезы толщиной 5–7 мкм. Освобождённые от парафина срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону (I.Th. Van Gieson) для выявления эластических и коллагеновых волокон. Препараты изучали методом световой микроскопии с помощью микроскопа Nikon ECLIPSE L200N, цифровое изображение обрабатывали в программе BioVision 4.0.

Степень и характер воздействия МАПФ на общее состояние животных оценивали по динамике массы тела, базальной температуре, которую измеряли электротермометром

ТПЭМ-1. Для определения способности центральной нервной системы (ЦНС) к суммации подпороговых импульсов оценивали величину суммационно-порогового показателя (СПП) с помощью импульсного электронного стимулятора «ИСЭ-01» по классической методике, модифицированной С.В. Сперанским.

Статистический анализ результатов эксперимента осуществляли с помощью программы Statistica Base for Windows v. 10 Russian. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

Результаты

Одним из общефизиологических симптомов при субхроническом отравлении МАПФ являлось значимое снижение у экспериментальных животных массы тела (см. таблицу). Кроме того, у крыс экспериментальной группы отмечалось повышение способности организма к суммации подпороговых импульсов и температуры тела (на $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $p < 0,01$).

Внутрижелудочное поступление МАПФ не вызывало достоверных изменений показателей периферической крови за исключением тенденции к увеличению содержания гемоглобина на 5%.

При анализе базовых биохимических показателей животных, получавших МАПФ *per os*, выявлена повышенная активность щелочной фосфатазы и АсАТ на 15%, активность АлАТ – на 45%. Также наблюдалось увеличение содержания общего холестерина, триглицеридов и мочевины, снижение белка и билирубина.

Характер изменений в биохимическом профиле животных, однократно ингалированных МАПФ в концентрации $76,3\text{ мг/м}^3$ (превышающей пороговую концентрацию $\text{Lim}_{ac} \approx 40,2\text{ мг/м}^3$), был аналогичен показателям при подострой затравке.

На гистоморфологическом уровне негативное воздействие МАПФ выражалось в многочисленных сосудистых нарушениях: микроциркуляторной гиперемии и множественных мелких кровоизлияниях во всех исследуемых внутренних органах. Наряду с умеренно выраженной жировой дистрофией, отмеченной в печени, отдельные группы гепатоцитов в количестве 5–7 были охвачены мелкофокусными мультилакулярными некротическими изменениями. Повреждение почек выражалось в виде диффузных дистрофических изменений нефроэпителия.

Обсуждение

Исследование было ограничено изучением токсикологических характеристик 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида. Опыты *in vivo*, проведенные в соответствии с директивными документами по охране экспериментальных животных, ограничивают их количество, связанное с опасностями для животных и с общественными этическими взглядами на опыты *in vivo*.

При разных путях и длительности поступления в организм экспериментальных животных (в условиях острого ингаляционного и подострого внутрижелудочного опытов) 3-метиламинопропиофенона гидрохлорид оказывал сходное действие и вызывал однотипный характер изменений функционального состояния и биохимических показателей сыворотки крови.

Широко распространённым тестом, позволяющим выявить начальные этапы холестатического действия ксенобиотика, является измерение активности щелочной фосфатазы в крови [8]. У крыс, затравленных МАПФ, выявлено достоверное повышение активности фермента в сыворотке: на 15% ($p < 0,05$) при подостром внутрижелудочном воздействии и на 26% – при остром ингаляционном ($p < 0,05$). Щелочная фосфатаза в организме имеет мембранную локализацию, что делает её полиорганным неспецифическим ферментом, проявляющим внеклеточную активность, а не специфичным индикатором токсического поражения исключительно печени. Поэтому полученные данные могут свидетельствовать об общей реакции организма на токсикант [9, 10]. АлАТ и АсАТ

в организме обеспечивают катализ реакции трансаминирования и в медицинской практике нередко используются как индикаторы патологических изменений печени и сердечно-сосудистой системы [11]. Между тем уровень их активности отражает скорее состояние проницаемости клеточных мембран, чем особенности функционального состояния самого органа [12]. Проведённый эксперимент выявил значимое увеличение активности АлАТ в сыворотке крови: на 45% при подостром пероральном поступлении и на 28% – при остром ингаляционном. Активность АсАТ была повышена на 15% при обоих видах введения вещества. Асинхронное повышение активности ферментов в сторону АлАТ отражает, вероятно, более значительный токсический эффект МАПФ на гепатоциты. При изучении липидного профиля выявлено недостоверное увеличение концентрации общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, что может являться признаком риска развития холестаза [13–15]. Это подтверждается явлениями жировой дистрофии и некротическими изменениями гепатоцитов.

Известно, что процессы синтеза мочевины в печёночных клетках локализованы преимущественно цитозольно-митохондриально, вследствие чего активность митохондрий определяется именно активностью АсАТ. Выявлено увеличение концентрации мочевины в сыворотке на 44% на фоне повышения активности АсАТ при подостром отравлении организма. Снижение уровня общего белка и повышение концентрации мочевины свидетельствуют о начальных стадиях нарушения белково-синтетической функции печени [16, 17].

Уровень гликемии рассматривается в медико-токсикологических исследованиях как значимый показатель тяжести биохимических расстройств. Известно, что интоксикации, протекающие с угнетением функции печени, в том числе с нарушением процессов гликогенеза и глюконеогенеза, часто приводят к понижению уровня глюкозы в плазме крови [18, 19]. В опыте выявлена тенденция к снижению уровня глюкозы в сыворотке крови крыс, переживших подострое отравление 3-метиламинопропиофенона гидрохлоридом. Начальные стадии функциональной несостоятельности печени подтверждаются также снижением количества общего билирубина [20]. Изучение состава периферической крови показало отсутствие значимого влияния МАПФ на гемопоэз, выявлено недостоверно выраженное увеличение концентрации гемоглобина при обоих путях поступления ксенобиотика в организм. Подострая затравка МАПФ приводила к значимому снижению массы тела животных по сравнению с контролем. Отмечены у крыс и отдельные клинические проявления: неопрятный вид, снижение ректальной температуры и двигательной активности, нарушение координации движений.

Гистологические исследования для определения токсического действия МАПФ выявили значительные сосудистые нарушения во всех изучаемых внутренних органах с преимущественным влиянием на морфологию печени и почек экспериментальных животных.

Заключение

Действие 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида в условиях острого ингаляционного и подострого внутрижелудочного введения проявляется в ряде биохимических и морфологических нарушений преимущественно гепатотоксического характера с негативным влиянием на общее состояние организма. Поступление ксенобиотика в организм работающих даже в незначительно малых дозах, но в течение длительного периода может стать причиной клинически выраженных поражений гепатобилиарной системы. В качестве дополнительной профилактической меры по минимизации риска острых и хронических интоксикаций на производствах, где возможен контакт с МАПФ, в том числе при синтезе флуоксетина, может быть предложено расширение списка биохимических анализов крови и УЗИ печени в рамках периодических медицинских осмотров работников.

Литература

(п.п. 5, 15, 19, 20 см. References)

1. Данилов Д.С. Антидепрессанты – селективные ингибиторы обратного нейронального захвата серотонина: 40-летняя история. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015; 7(1): 66–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74> <https://elibrary.ru/ppavkx>
2. Журавлева М.А., Липский Д.Л. Клинико-фармакологические подходы к оптимизации фармакотерапии депрессивных расстройств. *Forcipe*. 2021; 4(S1): 885–6. <https://elibrary.ru/nqltbh>
3. Циприани А., Фурукама Т.А., Саланти Дж., Чаймани А., Аткинсон Л.З., Огава Ю. и др. Сравнительная эффективность и переносимость 21 антидепрессанта, применяемого для купирующей терапии большого депрессивного расстройства у взрослых: систематический обзор и сетевой мета-анализ. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018; 28(4): 61–9. <https://elibrary.ru/krhjmc>
4. Бычкова В.А. Оптимизация способа получения 3-метиламинопропиофенона гидрохлорида. В кн.: *Материалы Всероссийской 67-й итоговой студенческой научной конференции им. Н.И. Пирогова*. Томск; 2008: 297–8.
5. Чечеткин А.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Гришина Г.В., Кирьянова Г.Ю., Потихонова Н.А. и др. Анализ соответствия гематологических методов исследования при контроле качества эритроцитсодержащих компонентов крови. *Трансфузиология*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xrtvvc>
6. Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. *Лабораторная гематология*. М.: Юнимед-пресс; 2002.
7. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г. и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54> <https://elibrary.ru/rnlxsh>
8. Дзугкоева Ф.С., Можаяева И.В., Дзугкоев С.Г., Маргиева О.И., Тедтоева А.И., Отиев М.А. Окислительный стресс и биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции и повреждения внутренних органов в условиях интоксикации тяжёлым цветным металлом в эксперименте. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016; 162(8): 161–4. <https://elibrary.ru/whhgll>
9. Смолянкин Д.А., Тимашева Г.В., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Каримов Д.О., Репина Э.Ф. Определение активности щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы в сыворотке крови белых беспородных крыс после введения хлорида кадмия *per os*. *Медицина труда и экология человека*. 2020; (3): 101–7. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10313> <https://elibrary.ru/piebtq>
10. Шеенкова М.В., Рускевич О.П., Яцына И.В. Особенности метаболической патологии печени в условиях воздействия промышленных аэрозолей. *Гигиена и санитария*. 2021; 100(9): 943–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946> <https://elibrary.ru/aecprz>
11. 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): 32–5. <https://elibrary.ru/trlkoz>
12. Гимранова Г.Г., Тимашева Г.В., Бакиров А.Б., Бейгул Н.А., Каримова Л.К., Волгарева А.Д. и др. Диагностические маркеры ранних метаболических нарушений у работников нефтедобывающего предприятия. *Медицина труда и промышленная экология*. 2022; 62(2): 130–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-130-135> <https://elibrary.ru/grxscj>
13. Кудяева И.В. Оценка диагностической информативности биохимических тестов в профпатологии. *Медицина труда и промышленная экология*. 2006; 46(11): 32–8. <https://elibrary.ru/kfaqdf>
14. Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени. *Медицина труда и экология человека*. 2020; 60(4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411> <https://elibrary.ru/ebqurh>
15. Хайруллин Р.У., Баламшина Г.Г., Аслаев А.Н., Бакиров А.Б. Некоторые биохимические показатели белково-синтетической функции печени у работников нефтехимического производства. *Медицина труда и экология человека*. 2015; 55(4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvflz>
16. Новицкий А.А. Патогенетические особенности нарушения углеводного обмена при острых химических отравлениях. *Известия Российской военно-медицинской академии*. 2018; 37(1 S1–2): 92–7. <https://elibrary.ru/zategd>

References

1. Danilov D.S. Antidepressants are selective serotonin neuronal reuptake inhibitors: 40-year history. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2015; 7(1): 66–74. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-66-74> <https://elibrary.ru/ppavkx> (in Russian)
2. Zhuravleva M.A., Lipskiy D.L. Clinical and pharmacological approaches to optimizing the pharmacotherapy of depressive disorders. *Forcipe*. 2021; 4(S1): 885–6. <https://elibrary.ru/nqltbh> (in Russian)
3. Tsipriani A., Furukama T.A., Salanti Dzh., Chaymani A., Atkinson L.Z., Ogawa Yu., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. 2018; 28(4): 61–9. <https://elibrary.ru/krhjmc> (in Russian)
4. Bychkova V.A. Optimization of the method for obtaining 3-methylaminopropiophenone hydrochloride. In: *Proceedings of the All-Russian 67th Final Student Scientific Conference named after N.I. Pirogov [Materialy Vserossiyskoy 67-y itogovoy studencheskoy nauchnoy konferentsii im. N.I. Pirogova]*. Tomsk; 2008: 297–8. (in Russian)
5. National Center for Biotechnology Information. PubChem Substance Record for SID 318045645, 1-(methylamino)-3-phenylpropan-2-one hydrochloride, Source: iChemical Technology USA Inc. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/318045645>
6. Chechetkin A.V., Kas'yanov A.D., Golovanova I.S., Grishina G.V., Kir'yanova G.Yu., Potikhonova N.A., et al. Compliance analysis of haematological research methods for the quality control of red blood cell components. *Transfuziologiya*. 2019; 20(3): 181–92. <https://elibrary.ru/xrtvvc> (in Russian)
7. Lugovskaya S.A., Morozova V.T., Pochtar' M.E., Dolgov V.V. *Laboratory Hematology [Laboratornaya gematologiya]*. Moscow: Yunimed-press; 2002. (in Russian)
8. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Khlynova O.V., Alekseenko S.A., Aryamkina O.L., Bakulin I.G., et al. Medicinal liver damage in adults. *Ekspierimetal'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; (2): 29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54> <https://elibrary.ru/rnlxsh> (in Russian)
9. Dzugkoeva F.S., Mozhaeva I.V., Dzugkoev S.G., Margieva O.I., Tedtoeva A.I., Otiev M.A. Oxidative stress and biochemical markers of endothelial dysfunction and organ damage under conditions of experimental nonferrous metal intoxication. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016; 162 (2): 199–202. <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3575-z> <https://elibrary.ru/yvcljh>
10. Smolyankin D.A., Timasheva G.V., Khusnutdinova N.Yu., Baygil'din S.S., Karimov D.O., Repina E.F. Determination of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase activity in blood serum of white rats after cadmium chloride *per os* administration. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; (3): 101–7. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10313> <https://elibrary.ru/piebtq> (in Russian)
11. Sheenkova M.V., Rushkevich O.P., Yatsyna I.V. Features of metabolic pathology of the liver under the influence of industrial aerosols. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2021; 100(9): 943–6. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946> (in Russian)
12. Gorokhova L.G., Martynova N.A., Kolova E.P. On hygienic regulation of benzodiazepines. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (5): 32–5. <https://elibrary.ru/trlkoz> (in Russian)
13. Gimranova G.G., Timasheva G.V., Bakirov A.B., Beygul N.A., Karimova L.K., Volgareva A.D., et al. Diagnostic markers of early metabolic disorders in workers of an oil-producing enterprise. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2022; 62(2): 130–5. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-2-130-135> <https://elibrary.ru/grxscj> (in Russian)
14. Kudaeva I.V. Evaluating diagnostic information in biologic tests of occupational medicine. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2006; 46(11): 32–8. <https://elibrary.ru/kfaqdf> (in Russian)
15. Hilscher M.B., Kamath P.S., Eaton J.E. Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists. *Mayo Clin. Proceedings*. 2020; 95(10): 2263–79. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.01.015>
16. Timasheva G.V., Repina E.F., Karimov D.O., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Baygil'din S.S. Experimental estimation of the efficiency of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2020; 60(4): 79–86. <https://doi.org/10.24412/2411-3794-2020-10411> <https://elibrary.ru/ebqurh> (in Russian)
17. Khayrullin R.U., Badamshina G.G., Aslaev A.N., Bakirov A.B. Some biochemical indicators of the liver protein synthetic function in petrochemical workers. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; 55(4): 228–37. <https://elibrary.ru/stvflz> (in Russian)
18. Novitskiy A.A. Pathogenetic features of carbohydrate metabolism exchange in acute chemical poisoning. *Izvestiya Rossiyskoy voennomeditsinskoy akademii*. 2018; 37(1 S1–2): 92–7. <https://elibrary.ru/zategd> (in Russian)
19. Lionte C., Sorodoc L., Laba V. Toxic-induced hypoglycemia in clinical practice. *Rom. J. Intern. Med.* 2004; 42(2): 447–55.
20. Kredel M., Brederlau J., Roewer N., Wunder C. Cholestasis and liver dysfunction in critical care patients. *Anaesthesist*. 2008; 57(12): 1172–82. <https://doi.org/10.1007/s00101-008-1459-y> (in German)