



Анализ специфической респираторной токсичности фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид при хронической ингаляционной экспозиции

А.А. Евтерева¹, В.М. Василькевич¹, С.И. Сычик¹, С.Н. Рябцева²

¹ Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЗОЗ

Министерства здравоохранения Республики Беларусь,

ул. Академическая, д. 8, г. Минск, 220012, Республика Беларусь

² Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси,

ул. Академическая, д. 28, г. Минск, 220072, Республика Беларусь

Резюме

Введение. В Республике Беларусь не разработаны гигиенические нормативы и методы контроля в воздухе рабочей зоны для группы современных местноанестезирующих лекарственных средств amino-амидного типа, в том числе и для артикаина гидрохлорида.

Цель исследования: изучить специфическое токсическое действие фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорида на бронхолегочную систему, установить лимитирующие показатели и пороговую концентрацию при хронической ингаляционной экспозиции для последующего обоснования безопасного содержания субстанции в воздушной среде фармацевтического производства.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на аутбредных белых крысах (общее количество – 36 штук), которые подвергались ингаляционной экспозиции (путем интраназального введения) различными концентрациями (2, 10 и 50 мг/м³) изучаемой фармацевтической субстанции на протяжении 4 месяцев. По окончании эксперимента у животных был выполнен бронхоальвеолярный лаваж, в котором определяли содержание цитокинов, на цитологических препаратах лаважа изучали характер его клеточного состава. У эвтаназированных животных выделяли трахею, бронхи и легкие для патоморфологических исследований. Статистическая обработка данных выполнена параметрическим и непараметрическим методами с помощью компьютерной программы Statistica 13. Различия в сравниваемых группах считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Специфическое токсическое действие фармсубстанции на бронхолегочную систему при различных уровнях (2-10-50 мг/м³) ингаляционной экспозиции артикаина гидрохлорида проявилось максимальным развитием патоморфологических структурных изменений на самой высокой концентрации 50 мг/м³, таких как достоверное увеличение толщины межальвеолярных перегородок легких в 1,85 раза, появление у более чем половины крыс выраженной периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации в легких. Изменения в составе бронхоальвеолярного лаважа характеризовались достоверным нарастанием клеточного воспалительного компонента и трансформацией цитокинового профиля. При экспозиции 50 мг/м³ отмечено увеличение содержания лимфоцитов и нейтрофилов в 6,09 и 3,4 раза соответственно, появление плазмочитов и увеличение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 в 2,0 и 3,2 раза.

Выводы. Дозозависимые морфологические, цитологические и функциональные изменения органов бронхолегочной системы и лаважа характеризуют концентрацию экспозиции 2 мг/м³ как практически недействующую, 10 мг/м³ – пороговую, а 50 мг/м³ – действующую по изученным токсическим эффектам.

Ключевые слова: фармсубстанция артикаина гидрохлорид, бронхоальвеолярный лаваж, респираторная токсичность, воздух рабочей зоны.

Для цитирования: Евтерева А.А., Василькевич В.М., Сычик С.И., Рябцева С.Н. Анализ специфической респираторной токсичности фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид при хронической ингаляционной экспозиции // Здоровье населения и среда обитания. 2024. Т. 32. № 10. С. 52–60. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-52-60

Specific Respiratory Toxicity of the Pharmaceutical Substance Articaine Hydrochloride Following Chronic Inhalation Exposure

Antonina A. Evtтерева,¹ Vadim M. Vasilkevich,¹ Sergey I. Sychik,¹ Svetlana N. Ryabtseva²

¹ Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, 8 Akademicheskaya Street, Minsk, 220012, Republic of Belarus

² Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus, 28 Akademicheskaya Street, Minsk, 220072, Republic of Belarus

Summary

Introduction: In the Republic of Belarus, no hygienic standards or methods of control in the workplace air have been developed for the group of modern amide local anesthetics, including articaine hydrochloride.

Objectives: To study the specific toxic effect of the pharmaceutical substance articaine hydrochloride on the respiratory system, to establish limiting indicators and threshold concentrations for chronic inhalation exposure for subsequent justification of the safe level of the substance in the workplace air of a pharmaceutical facility.

Materials and methods: Experimental studies were carried out on 36 outbred albino rats intranasally exposed to various concentrations (2, 10 and 50 mg/m³) of the pharmaceutical substance during 4 months. At the end of the experiment, we collected bronchoalveolar lavage fluid and tested it for cytokine concentrations and cellular structure. The trachea, bronchi and lungs were isolated from euthanized animals for pathomorphological studies. Statistical data processing was performed using parametric and nonparametric tests in Statistica 13 software. Differences between groups were considered significant at $p < 0.05$.

Results: The specific toxic effect of the pharmaceutical substance on the bronchopulmonary system at different levels (2-10-50 mg/m³) of inhalation exposure to articaine hydrochloride was manifested by the maximum development of pathomorphological structural changes at the highest concentration of 50 mg/m³, such as a statistical increase in the thickness of the interalveolar septa of the lungs by 1.85 times, the appearance of pronounced perivascular and

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-10-52-60>
Original Research Article

peribronchial infiltration in the lungs in more than half of the rats. Changes in the composition of bronchoalveolar lavage were characterized by a significant increase in the cellular inflammatory component and transformation of the cytokine profile. At the exposure of 50 mg/m³, an increase in the content of lymphocytes and neutrophils was noted by 6.09 and 3.4 times, respectively, the appearance of plasma cells and an increase in the concentration of IL-1 and IL-6 by 2.0 and 3.2 times.

Conclusions: The dose-dependent morphological, cytological, and functional changes in the respiratory organs and lavage characterize the exposure concentration of 2 mg/m³ as practically ineffective, 10 mg/m³ as threshold, and 50 mg/m³ as effective in terms of the toxic effects under study.

Keywords: pharmaceutical substance articaine hydrochloride, bronchoalveolar lavage, respiratory toxicity, workplace air.

Cite as: Evtereva AA, Vasilkevich VM, Sychik SI, Ryabtseva SN. Specific respiratory toxicity of the pharmaceutical substance articaine hydrochloride following chronic inhalation exposure. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2024;32(10):52–60. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-52-60

Введение. Спецификой химико-фармацевтического производства является применение химических веществ с высокой биологической активностью, как, например, фармацевтические субстанции. При этом на фармацевтических предприятиях ряд технологических процессов несовершенны (не полностью автоматизированы и др.), для многих из химических веществ, присутствующих в воздухе рабочей зоны в виде аэрозолей не разработаны гигиенические нормативы и не проводится аналитический контроль их содержания в воздухе рабочей зоны. Следовательно, постоянный контакт работников производства лекарственных препаратов с различными химическими веществами, а также дополнительное влияние тяжести и напряженности трудового процесса, шума, вибрации и/или других вредных профессиональных факторов нередко способствуют возникновению среди работников различных форм патологии [1–12]. По данным ряда авторов, в структуре заболеваемости работников химико-фармацевтической промышленности одно из первых мест занимают болезни органов дыхания неспецифического генеза и аллергической этиологии, в том числе хронический бронхит, обусловленный длительной работой в условиях относительно невысоких концентраций аэрозолей вредных веществ [3, 5, 7, 8, 11, 12].

Полное исключение из производственной среды вредных химических веществ практически невозможно, поэтому количественное ограничение воздействия химических веществ на безопасном и технически достижимым уровне на сегодняшний день является наиболее эффективным способом сохранения здоровья работающих [8, 13–15]. Также дополнительное значение для объективной оценки и разработки эффективных мер управлением риска профессионального воздействия химического фактора приобретает изучение токсического действия веществ, используемых или получаемых в процессе синтеза лекарственных препаратов, при ингаляционном пути поступления в организм, который, как правило, не учитывается для большинства лекарственных средств на этапе доклинических испытаний.

В Республике Беларусь не разработаны гигиенические нормативы и методы контроля в воздухе рабочей зоны для группы современных местноанестезирующих лекарственных средств

амино-амидного типа, в том числе и для артикаина гидрохлорида. С этой целью в течение 2021–2025 гг. на базе Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЭОЗ реализуется НИР «Разработать и обосновать предельно допустимую концентрацию (ПДК) и методики измерений фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе».

Следует упомянуть, что согласно данным Европейского химического агентства (ЕСХА) при классификации артикаина гидрохлорид по критериям Регламента (ЕС) № 1272/2008¹ (европейский аналог Согласованной на глобальном уровне системы классификации опасности и маркировки химической продукции) была отмечена возможность фармсубстанции вызывать поражение респираторной системы при многократном длительном воздействии, а легкие являлись критическим органом-мишенью (197 компаний подали 9 общих уведомлений в реестр ЕСХА, в которых в 44,7 % случаев данные, указывающие на органоспецифическую токсичность в отношении бронхолегочной системы, были признаны релевантными) [16].

Ранее авторами в эксперименте на животных была изучена острая токсичность и оценена степень опасности артикаина гидрохлорида при ингаляционном пути поступления. По данному параметру фармацевтическая субстанция была отнесена к веществам 2-го класса опасности (вещества высокоопасные) по ГОСТ 12.1.007². При этом на этапе первичной токсикологической оценки артикаина гидрохлорида среди всех изученных токсикометрических показателей именно острая ингаляционная токсичность являлась лимитирующим критерием вредности [17]. Закономерно, что и в случае токсикологического исследования в условиях длительного (хронического) эксперимента на более низких уровнях кроме общетоксических особое внимание требовало изучение респираторных токсических эффектов субстанции артикаина гидрохлорида.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы являлось изучить специфическое токсическое действие фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорида на бронхолегочную систему, установить лимитирующие показатели и пороговую концентрацию при хронической ингаляционной

¹ Регламент (ЕС) № 1272/2008 Европейского парламента и Совета Евросоюза от 16.12.2008 «Классификация, маркировка и упаковка». Доступно по: <https://reach.ru/CLPexample.pdf> (русскоязычный вариант) (дата обращения: 15.09.2024).

² Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. Введ. 01.01.1977. М.: Стандартинформ, 2007. 5 с.

экспозиции для последующего обоснования безопасного содержания субстанции в воздушной среде фармацевтического производства.

Материалы и методы. Для реализации намеченной цели животные (аутбредные белые крысы по 9 особей в каждой группе) подвергались ингаляционной (путем интраназального введения) экспозиции на протяжении 4 мес. (по 5 раз в неделю) в различных дозах, соответствующих концентраций артикаина гидрохлорида в 2 (опытная гр. № 1), 10 (опытная гр. № 2) и 50 мг/м³ (опытная гр. № 3). При пересчете доз в концентрации для интраназального введения руководствовались рекомендациями из МУ № 5789/1-91³. Выбор доз основывался на собственных данных первичной токсикологической оценки [17] и на предварительных расчетах, выполненных по логарифмическим формулам из Инструкции 1.1.11-12-206-2003⁴.

Интактные животные (гр. контроля) содержались в аналогичных условиях, им интраназально вводили растворитель – дистиллированную воду. Для исследования гистопатологических изменений были случайно сформированы группы из половозрелых особей обоего пола в количестве 9 штук в каждой группе, для изучения бронхоальвеолярного лаважа количество животных в группах – по 6 особей.

По окончании эксперимента у животных интактной (контрольной) и опытных групп был выполнен бронхоальвеолярный лаваж. Бронхоальвеолярную жидкость (БАЛЖ) получали закрытым способом на предварительно наркотизированных животных [18]. Наркотизация осуществлялась путем внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (ОАО «Синтез», Российская Федерация) в дозе 100 мг/кг. Бронхи и легкие животных промывали двукратно физиологическим раствором в объеме 2 мл с последующей его аспирацией с помощью катетера диаметром 24G и шприца, далее полученную жидкость центрифугировали (Allegra 64R Centrifuge, Beckman coulter, США) для разделения проб лаважа (400 g, в течении 10 мин при температуре +4 °C). Осадок использовали для приготовления цитологических мазков с окраской по Романовскому – Гимзе, надосадочную жидкость – для определения содержания цитокинов. Изготовление микрофотографий было выполнено с помощью гистологического сканера AperioAT2 фирмы «Leica». При цитологическом исследовании оценивали клеточную плотность воспалительного инфильтрата в десяти не перекрываемых полях зрения (ПЗ) при увеличении ×40,0. Концентрацию цитокинов в БАЛЖ (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли, интерферон гамма – ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, IFN-γ) определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов производства АО «Вектор-Бест», Российская Федерация.

После забора лаважа из бронхов и легких животные подвергались эвтаназии методом мгновенной декапитации. Для изучения токсического влияния артикаина гидрохлорида на бронхолегочную си-

стему выделяли трахею, бронхи и легкие, которые фрагментарно фиксировали для гистологического исследования в 10%-м растворе нейтрального формалина. Для полуавтоматической проводки и заливки использовали вакуумный гистопроцессор серии KD-TS6B и станцию заливки срезов в парафиновые блоки KD-BMIII BLIII (KEDEE, Китай). Гистологические срезы толщиной 3-4 мкм получали на ротационном микротоме CUT56 (Slee Medical, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Микрофотографии были изготовлены на гистосканере AperioAT2 фирмы «Leica». Основными критериями токсического действия артикаина гидрохлорида при микроскопическом исследовании гистологических препаратов трахеи, бронхов и легких являлись наличие либо отсутствие альтерации, воспаления, компенсаторно-приспособительных изменений (атрофии, фиброза, склероза, гипертрофии, пролиферации). Анализ толщины межальвеолярных перегородок выполнен с помощью программы анализа изображений Aperio ImageScope v9.0.1.1506 (<https://aperio-imagescope.software.informer.com/9.0>) и ее приложения «Pen Tool». Ширина межальвеолярных перегородок оценивалась в пяти не перекрываемых полях зрения при увеличении ×20,0. Площадь поля составила 2055687,00 мкм².

Статистическая обработка экспериментальных данных выполнена параметрическим и непараметрическим методами с помощью компьютерной программы STATISTICA 13 (лиц. № AXA811I52562 7ARCN2ACD-M). Различия в сравниваемых группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика содержимого бронхоальвеолярного лаважа (цитологические параметры и цитокиновый профиль)

В бронхоальвеолярном лаваже от первой опытной группы к третьей наблюдается нарастание клеточной плотности воспалительного компонента с присоединением нейтрофилов и плазмочитов. Так, общее содержание нейтрофилов в БАЛЖ животных гр. № 2-3 при сравнении с контролем увеличилось в 6,28 и 7,29 раза, лимфоцитов – в 5,15 и 6,85 раза, в то же время, прирост макрофагов в БАЛЖ крыс данных групп был менее выражен – в 2,90 и 3,73 раза, соответственно. При этом, полученные данные о содержании клеток воспалительного инфильтрата в поле зрения как в опытной гр. № 2, так и в опытной гр. № 3 также характеризуются значимыми различиями ($p < 0,01$ для обеих групп) по количеству лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, плазмочитов и макрофагов в сравнении с контрольными животными (см. табл. 1, рис. 1).

Монотонная хроническая инспираторная экспозиция субстанцией артикаина гидрохлорида вызывает увеличение не только абсолютного, но и относительного содержания основных компонентов

³ Методические указания по экспериментальному обоснованию ПДК микроорганизмов-продуцентов и содержащих их готовых форм препаратов в объектах производственной и окружающей среды : метод. указания № 5789/1-91. М., 1993. 19 с.

⁴ Инструкция 1.1.11-12-206-2003. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов : утв. Гл. гос. санитар. врачом Респ. Беларусь 30.12.2003 : введ. 01.07.2004 // Сборник санитарных правил и норм по коммунальной гигиене : [в 2 ч.] / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. Минск, 2004. Ч. 2. С. 13–63.

Таблица 1. Морфологические параметры бронхоальвеолярного лаважа групп исследования
Table 1. Morphological parameters of bronchoalveolar lavage in the study groups

Наименование показателя / Parameter	Контрольная группа / Control group	Группа № 1 / Group #1	Группа № 2 / Group #2	Группа № 3 / Group #3
Общая клеточность (кол-во клеток в 10 ПЗ) / Total cellularity (number of cells per 10 fields of view)	78 ± 1,14	110 ± 1,60	402 ± 3,67*	534 ± 8,90*
Количество лимфоцитов в лаваже (в числителе – клеток в 10 ПЗ, в знаменателе – в %) / Number of lymphocytes in the lavage (in the numerator – cells per 10 fields of view, in the denominator – in %)	$\frac{34,00 \pm 0,56}{43,59 \pm 0,72}$	$\frac{45,00 \pm 0,95}{40,91 \pm 0,86}$	$\frac{206,00 \pm 2,37*}{51,24 \pm 0,59}$	$\frac{274,00 \pm 4,57*}{51,31 \pm 0,86*}$
Количество нейтрофилов в лаваже (в числителе – клеток в 10 ПЗ, в знаменателе – в %) / Number of neutrophils in lavage (in the numerator – cells in 10 fields of view, in the denominator – in %)	$\frac{7,00 \pm 0,32}{8,97 \pm 0,42}$	$\frac{15,00 \pm 0,54}{13,64 \pm 0,49}$	$\frac{44,00 \pm 1,29*}{10,95 \pm 0,32*}$	$\frac{51,00 \pm 0,85*}{9,55 \pm 0,16}$
Количество плазмоцитов в лаваже (в числителе – клеток в 10 ПЗ, в знаменателе – в %) / Number of plasma cells in lavage (in the numerator – cells per 10 fields of view, in the denominator – in %)	$\frac{0,00 \pm 0,00}{0,00 \pm 0,00}$	$\frac{0,00 \pm 0,00}{0,00 \pm 0,00}$	$\frac{45,00 \pm 0,73*}{11,19 \pm 0,18*}$	$\frac{71,00 \pm 1,18*}{13,30 \pm 0,22*}$
Количество макрофагов в лаваже (в числителе – клеток в 10 ПЗ, в знаменателе – в %) / Number of macrophages in lavage (in the numerator – cells per 10 fields of view, in the denominator – in %)	$\frac{37,00 \pm 0,80}{47,44 \pm 1,03}$	$\frac{50,00 \pm 1,18}{45,45 \pm 1,07}$	$\frac{107,00 \pm 1,39*}{26,62 \pm 0,35}$	$\frac{138,00 \pm 2,30*}{25,84 \pm 0,43*}$

Примечание: * различия от контроля по *t*-критерию при $p < 0,01$.
Note: * $p < 0.01$, compared with the controls, based on *t*-test.

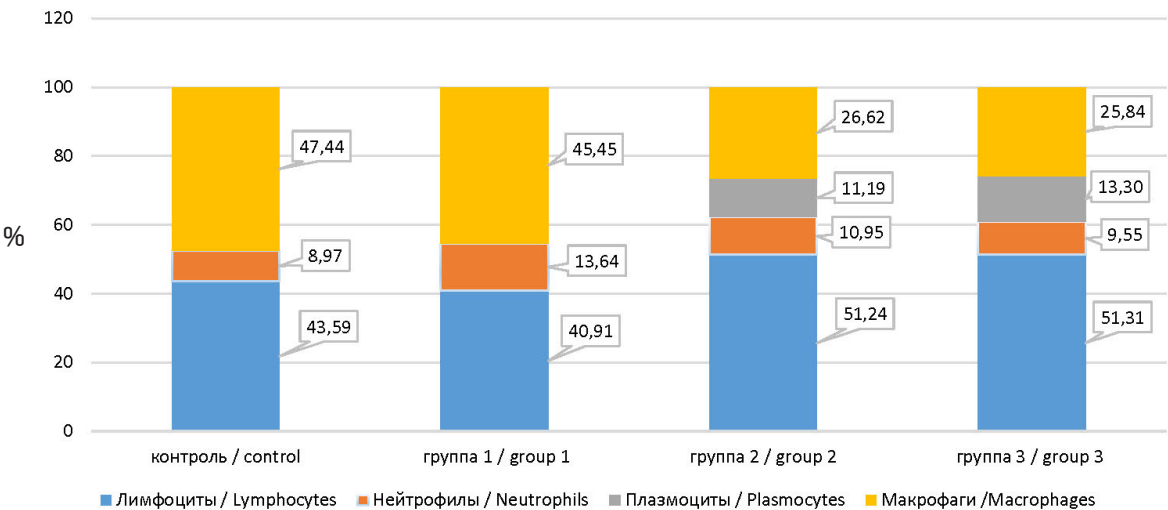


Рис. 1. Особенности клеточного состава БАЛЖ у экспонированных животных
Fig. 1. Group-specific cellular composition of the bronchoalveolar lavage fluid in the exposed animals

БАЛЖ и изменение клеточного состава, которые становятся критическим, позволяющим расценивать их как лимитирующий эффект, при концентрации в 10 мг/м³, а наиболее выражено при максимальном уровне экспозиции в данных условиях эксперимента (50 мг/м³).

Хроническая ингаляционная воздействие фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорида отразилась на изменении у экспонированных лабораторных животных цитокинового профиля бронхоальвеолярного лаважа. Установлено повышение ($p < 0,05$) концентрации интерлейкина 6 (IL-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в опытных группах № 2, 3 по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). В группе № 3 выросло содержание IL-18.

Микроскопические изменения бронхолегочной системы (трахея, бронхи и легкие)

В гистологических срезах у животных контрольной группы в слизистой оболочке и стенке бронхов и трахеи признаков фиброза, некроза и воспалительной инфильтрации не выявлено, отмечен слабо выраженный подслизистый отек (как результат проведенного бронхоальвеолярного лаважа). В легких эпителий мелких бронхов и бронхиол сохранен, местами выявлена десквамация клеток, стенки альвеол малоклеточные, тонкие, представлены капиллярами, альвеолярными макрофагами и альвеолоцитами (см. рис. 3А). Толщина межальвеолярных перегородок варьировала от 12,47 мкм до 28,13 мкм, медиана толщины межальвеолярных перегородок составила 19,45 (15,97;22,33) мкм.

Таблица 2. Концентрация цитокинов в бронхоальвеолярной жидкости подопытных животных
Table 2. Cytokine concentrations in the bronchoalveolar lavage fluid of the experimental animals

Исследуемые показатели, единицы измерения / Indicators, units of measurement	Контрольная группа / Control group	Группа № 1 / Group #1	Группа № 2 / Group #2	Группа № 3 / Group #3
Интерлейкин-6 (IL-6), пг/мл / Interleukin-6 (IL-6), pg/ml	1,65 (0,37–0,47)	1,55 (0,85–1,80)	4,20 (3,00–5,62)*	4,95 (3,25–5,90)*
Фактор некроза опухоли альфа (TNFα), пг/мл / Tumor necrosis factor alpha (TNFα), pg/ml	0,75 (0,00–1,80)	1,00 (0,00–3,58)	14,00 (5,58–23,70)*	20,30 (15,95–24,27)*
Интерлейкин-1 бета (IL-1β), пг/мл / Interleukin-1 beta (IL-1β), pg/ml	8,45 (2,95–15,37)	13,20 (7,22–33,05)	15,65 (7,95–36,10)	26,35 (6,30–47,45)*
Интерферон гамма (IFNγ), пг/мл / Interferon gamma (IFNγ), pg/ml	17,55 (15,50–22,60)	24,85 (14,62–33,20)	25,18 (16,16–30,47)	17,10 (11,42–37,70)

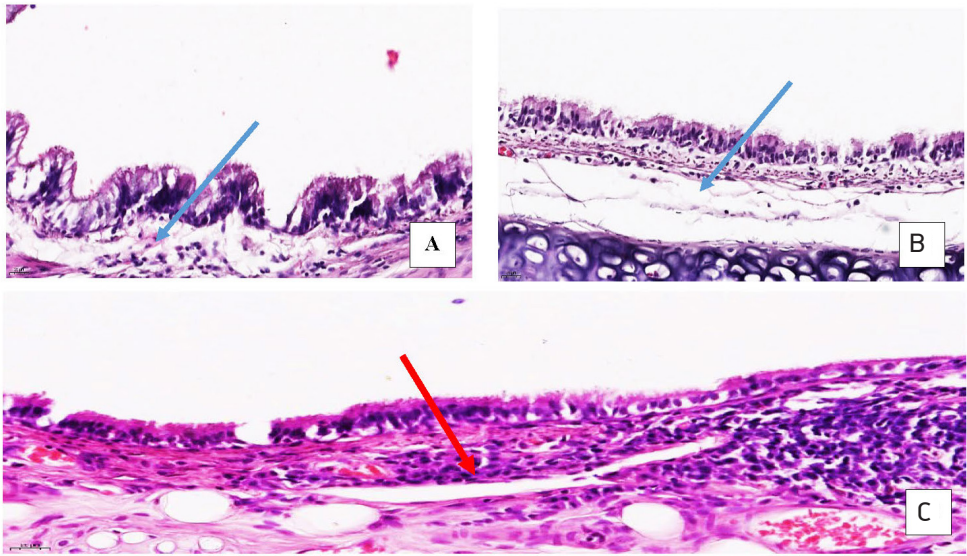
Примечание: * различия от контроля по U-критерию при $p < 0,05$.
Note: * differences from control according to U-test at $p < 0.05$.

Воспалительной инфильтрации в легочной паренхиме не выявлено.

У животных опытной гр. № 1 (2 мг/м³) в слизистой оболочке трахеи отмечено снижение количества реснитчатых клеток, также отсутствовала воспалительная инфильтрация как в стенке трахеи, бронхов, так и в легочной паренхиме, дополнительно отмечены признаки распространенной панацинарной эмфизематозной трансформации, что может быть следствием выполненного бронхоальвеолярного лаважа (см. рис. 2А). Толщина межальвеолярных перегородок варьировала от 13,54 до 26,92 мкм, медиана толщины межальвеолярных перегородок составила 20,25 (16,91;22,62) мкм. В просвете альвеол – эритроциты (посмертные изменения), единичные макрофаги (см. рис. 3Б).

В слизистой оболочке и стенке бронхов и трахеи в гистологических срезах животных гр. № 2 (10 мг/м³)

отмечено нарастание количества бокаловидных клеток и снижение слоя ресничек реснитчатых клеток, выявлена гиперплазия базальных клеток эпителия, наблюдались умеренно выраженный подслизистый отек и слабовыраженная лимфоцитарная инфильтрация с примесью единичных плазмоцитов (см. рис. 2Б). В одном случае (11,1 %) в воспалительном инфильтрате присутствовали нейтрофилы. При микроскопическом изучении гистологических препаратов ткани легких животных гр. № 2 выявлено утолщение межальвеолярных перегородок. Толщина межальвеолярных перегородок варьировала от 13,54 до 36,92 мкм, медиана толщины межальвеолярных перегородок составила 23,35 (18,96;26,92) мкм. В отдельных случаях отмечена слабовыраженная перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация (2/22,2 %) и слабовыраженная периваскулярная (3/33,3 %) лимфоцитарная инфильтрация в легочной



А – незначительный подслизистый отек трахеи (стрелка) у подопытных животных гр. № 1 (2 мг/м³) /
slight submucosal edema of the trachea (arrow) in experimental animals gr. No. 1 (2 mg/m³)
Б – умеренно выраженный подслизистый отек трахеи (стрелка) у крыс гр. № 2 (10 мг/м³) /
moderately pronounced submucosal edema of the trachea (arrow) in rats gr. No. 2 (10 mg/m³)
С – воспалительная инфильтрация в подслизистом слое слизистой оболочки трахеи (стрелка)
у крыс гр. № 3 (50 мг/м³); окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×40,0 /
inflammatory infiltration in the submucosal layer of the tracheal mucosa (arrow)
in rats gr. No. 3 (50 mg/m³); hematoxylin and eosin staining, magnification ×40.0

Рис. 2. Гистологическая характеристика трахеи подопытных животных групп исследования
Fig. 2. Exposure group-specific histological images of the trachea of the experimental animals

паренхиме крыс. Выявлены признаки панацинарной эмфизематозной трансформации (рис. 3В).

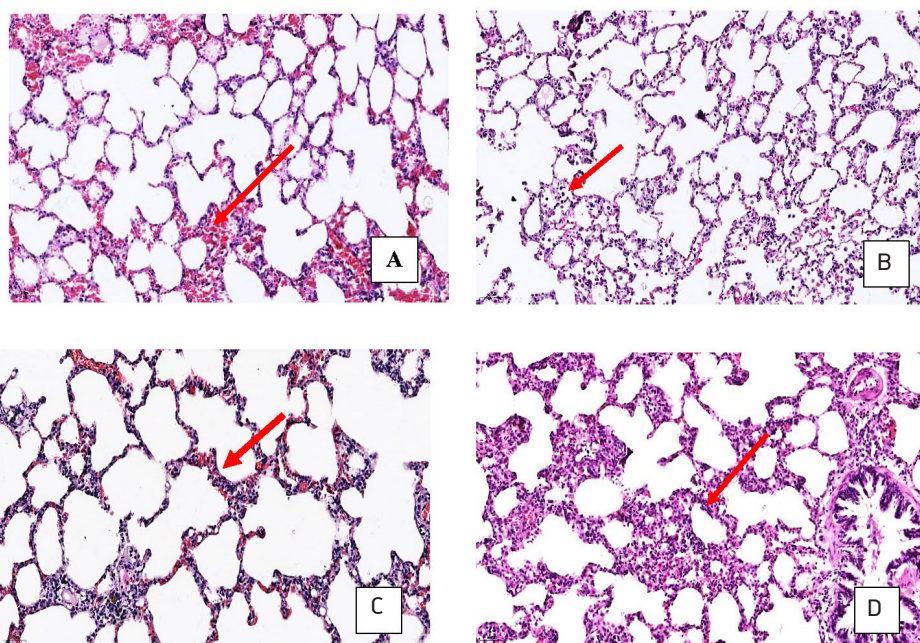
В слизистой оболочке и стенке бронхов и трахеи у животных опытной гр. № 3 (50 мг/м³) отмечены снижение количества бокаловидных клеток и снижение толщины слоя ресничек реснитчатых клеток респираторного эпителия, умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация подслизистого слоя с примесью плазмочитов (6/66,7 %), в трех случаях (33,3 %) в воспалительном инфильтрате присутствовали нейтрофилы (см. рис. 2В). В легочной паренхиме – стенки альвеол резко и неравномерно утолщены за счет пролиферации альвеолярных макрофагов и скоплений лимфоцитов и плазмочитов (см. рис. 3Г). Толщина межальвеолярных перегородок варьировала от 17,18 мкм до 94,95 мкм, медиана толщины межальвеолярных перегородок составила 37,14 (28,62;45,19) мкм. Во всех случаях (9/100 %) наблюдалась умеренно (5/55,6 %) и выраженная (4/44,4 %) перибронхиальная лимфоцитарная инфильтрация, периваскулярно также отмечена умеренно выраженная (6/66,7 %) и выраженная (3/33,3 %) воспалительная инфильтрация. Отмечены признаки панацинарной эмфизематозной трансформации в верхних долях легких.

При статистической обработке полученных данных установлены значимые ($p < 0,01$) различия с контрольными значениями по следующим морфологическим параметрам: толщина межальвеолярных перегородок легких крыс опытных гр. № 2 и 3, вы-

раженность периваскулярной и перибронхиальной инфильтрации в легких крыс опытной гр. № 3.

Обсуждение. Современные цито- и иммунологические методы изучения БАЛЖ обладают несомненной диагностической ценностью, позволяют выявить определенные изменения жизнеспособности клеток, их функциональной активности и соотношений между отдельными клеточными элементами лаважа для установления наличия, возможной этиологии и степени активности патологического процесса в бронхолегочной системе.

Наблюдаемое увеличение клеточности БАЛЖ, привлечение в дыхательные пути и ткани легких фагоцитирующих клеток с дополнительной мобилизацией нейтрофилов связано с развитием воспалительных изменений в бронхолегочной системе, а появление плазматических клеток и значительное количество в общей структуре лимфоцитов свидетельствует о хронизации ответной воспалительной реакции. Доказанным фактом является взаимная связь между морфологическими и иммунологическими изменениями в верхних дыхательных путях, развивающихся при воздействии промышленных аэрозолей [19, 20]. Так, Панкова В.Б. и соавт. отмечают, что ингаляционное поступление промышленных аэрозолей в организм создает возможности для воздействия сенсибилизирующего химического вещества на весь респираторный тракт, а сам процесс сенсибилизации носит длительный, хронический характер и сопровождается аутоиммунной реакцией [19].



А – внутриальвеолярные кровоизлияния (стрелка) в легочной паренхиме крыс контрольной группы / intraalveolar hemorrhages (arrow) in the pulmonary parenchyma of rats of the control group

В – скопления альвеолярных макрофагов (стрелка) в просвете альвеол легких подопытных животных гр. № 1 (2 мг/м³) / accumulations of alveolar macrophages (arrow) in the lumen of the alveoli of the lungs of experimental animals gr. No. 1 (2 mg/m³)

С – слабовыраженное утолщение межальвеолярных перегородок (стрелка) легких крыс гр. № 2 (10 мг/м³) / weakly expressed thickening of the interalveolar septa (arrow) of the lungs of rats gr. No. 2 (10 mg/m³)

Д – умеренно выраженное утолщение межальвеолярных перегородок легких (стрелка) крыс гр. № 3 (50 мг/м³); окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 20,0$ / moderately pronounced thickening of the interalveolar septa of the lungs (arrow) of rats gr. No. 3 (50 mg/m³); hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 20.0$

Рис. 3. Гистологическая характеристика легочной паренхимы крыс групп исследования

Fig. 3. Exposure group-specific histological images of the trachea of the experimental animals

Обобщенная оценка выявленных изменений БАЛЖ (цитологические особенности и содержание цитокинов) свидетельствует, что пороговым значением для органоспецифического действия артикаина гидрохлорида на бронхолегочную систему лабораторных животных в условиях хронической ингаляционной экспозиции является концентрация субстанции 10 мг/м³, а лимитирующими показателями – абсолютное и относительное содержание клеточных элементов (лимфоциты, нейтрофилы, плазмоциты и макрофаги) и цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) в БАЛЖ.

Исходя из полученных данных о микроскопической структуре органов бронхолегочной системы подопытных животных после хронической ингаляционной экспозиции фармакологической субстанции артикаина гидрохлорида в различных концентрациях установлено, что ингаляционная экспозиция на протяжении 4 месяцев анализируемой фармакологической субстанции в концентрации 2 мкг/м³ у подопытных животных не приводила к патологическим изменениям в дыхательных путях и легочной паренхиме, при концентрации 10 мкг/м³ сопровождалась минимальными проявлениями раздражающего действия субстанции на слизистую оболочку бронхиального дерева и легочной паренхимы. Ингаляционная экспозиция фармакологической субстанции артикаина гидрохлорида на уровне 50 мкг/м³ характеризовалась значительными структурными изменениями изученных органов и развитием выраженного интерстициального пневмонита.

Выводы

1. Данные о клеточном составе БАЛЖ коррелировали с гистологическими изменениями трахеи, бронхов и легочной паренхимы крыс. Так, увеличение клеточности (лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов), появление в мазках БАЛЖ плазмоцитов, рост концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО) и структурные патоморфологические изменения органов были статистически значимыми при экспозиции животных субстанцией на уровне 10 и 50 мг/м³ и носили дозозависимый характер, приобретая большую степень выраженности с увеличением уровня экспозиции.

2. Порогом вредного хронического органоспецифического действия артикаина гидрохлорид на бронхолегочную систему лабораторных животных является уровень экспозиции 10 мг/м³, что необходимо учитывать при обосновании гигиенического норматива безопасного содержания фармсубстанции в воздухе рабочей зоны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Binks SP. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):363–370. doi: 10.1093/occmmed/kqg116
2. 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 пром. экология. 2018. № 6. С. 38–42. doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-38-42
3. Арабей С.В., Гиндюк А.В. Условия труда и профессиональный риск здоровью работников цеха по производству противоопухолевых лекарственных средств // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20. № 5. С. 526–530. doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-526-530
4. Milovanović A, Jakovljević B, Milovanović J, et al. Morbidity patterns of workers employed in pharmaceutical-chemical industry. *Srp Arh Celok Lek*. 2007;135(3-4):184–190. (In Serbian.) doi: 10.2298/sarh0704184m
5. Yu WL, Zhou JJ, Zou JF, et al. Investigation of occupational health status of female workers in pharmaceutical industry of Shandong and Gansu provinces. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2011;29(9):650–652. (In Chinese.) doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-9391.2011.09.004
6. Гейдан Д.М., Тимофеева С.С. Профессиональные заболевания работников при производстве фармацевтических препаратов // Безопасность-2023. Проблемы техносферной безопасности современного мира. Сборник материалов XXVIII Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием. Иркутск: Иркутский национальный исследовательский технический университет, 2023. С. 264–267.
7. Лелюх П. Ю. Причины возникновения профессиональных заболеваний у работников фармацевтического производства и методы их профилактики // Мавлютовские чтения. Сборник материалов XVI Всероссийской молодежной научной конференции: в 6 томах. Т. 4. Уфа: Уфимский государственный авиационный технический университет, 2022. С. 189–191.
8. Василькевич В.М. Богданов Р.В., Дроздова Е.В. Актуальные вопросы гигиенического регламентирования и создания безопасных условий труда на предприятиях по производству фармацевтических препаратов // Медицина труда и пром. экология. 2020. № 10. С. 640–644.
9. Джангозина Д.М. Темиреева К.С., Аманжол И.А. и др. Факторы производственной деятельности, влияющие на условия труда фармацевтических работников // Международный журнал экспериментального образования. 2009. № 3. С. 31–33.
10. Бахонина Е.И., Матузов Г.Л., Фазылова Л.И., Хайбуллина Р.Р. Особенности труда и проявления профессиональных заболеваний работников фармацевтических производств // Электронный научный журнал «Нефтегазовое дело». 2024. № 3. С. 92–105. doi: 10.17122/ogbus-2024-3-92-105
11. Gathuru IM, Buchanich JM, Marsh GM, Dolan DG. Health hazards in the pharmaceutical industry. *Pharmaceut Reg Affairs*. 2015;4(3):145. doi: 10.4172/2167-7689.1000145
12. Goossens A, Hulst KV. Occupational contact dermatitis in the pharmaceutical industry. *Clin Dermatol*. 2011;29(6):662–668. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.011
13. Семёнова В.Н., Степанов А.Э., Крашенина Г.И. и др. Гигиеническое нормирование – современное состояние и проблемы. В электронном научном журнале: Универсум: медицина и фармакологии; 2023. №7(100). Доступно по: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/15673>. Ссылка активна на 28.08.2024.
14. Хамидулина Х.Х., Тарасова Е.В. Современные подходы к гармонизации гигиенического нормирования химических веществ с международными // В сб.: Респуббликанская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию НИИИ санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний «Инновационные подходы в решении санитарно-гигиенических и медико-биологических проблем здоровья населения». Ташкент, 2024. С. 207–208.
15. Dorne JL, Ragas AM, Frampton GK, Spurgeon DS, Lewis DF. Trends in human risk assessment of pharmaceuticals.

- Anal Bioanal Chem.* 2007;387(4):1167-1172. doi: 10.1007/s00216-006-0961-9
16. PubChem. Articaine hydrochloride. Accessed September 9, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Articaine-hydrochloride#datasheet=LCSS>
 17. Василькевич В.М., Евтерева А.А., Чернышова Е.В. О результатах первичной токсикологической оценки фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2024. Т. 23. № 2. С. 59–68. doi:10.22263/2312-4156.2024.2.59
 18. Матичин А.А., Кательникова А.Е., Крышень К.Л. Особенности отбора бронхоальвеолярного лаважа у лабораторных животных. Лабораторные животные для научных исследований. 2019. № 4. С. 37–43. doi: 10.29296/2618723X-2019-04-06
 19. Панкова В.Б., Федина Я.А., Накатис И.Н., Лавренова Г.В. Заболевания верхних дыхательных путей, вызванные воздействием промышленных аэрозолей // Российская ринология. 2016. Т. 24. № 4. С. 30–36. doi: 10.17116/roslino201624430-36
 20. Лаврентьева Н.Е. Профессиональные заболевания органов дыхания у фармацевтических работников // Врач-аспирант. 2012. Т. 55. № 6. С. 363–368.
- ### REFERENCES
1. Binks SP. Occupational toxicology and the control of exposure to pharmaceutical agents at work. *Occup Med (Lond)*. 2003;53(6):363–370. doi: 10.1093/ocmed/kqg116
 2. Gorokhova LG, Ulanova EV, Shavtsova GM, Erdeeva SV, Blazhina ON. Health state of workers in chemical and pharmaceutical industry. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2018;(6):38-42. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2018-6-38-42
 3. Arabei SV, Hindziuk AV. Working conditions and occupational health risk of workers in the anticancer drugs production plant. *Zhurnal Grodnenskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2022;20(5):526-530. (In Russ.) doi: 10.25298/2221-8785-2022-20-5-526-530
 4. Milovanović A, Jakovljević B, Milovanović J, et al. Morbidity patterns of workers employed in pharmaceutical-chemical industry. *Srp Arh Celok Lek*. 2007;135(3-4):184–190. (In Serbian.) doi: 10.2298/sarh0704184m
 5. Yu WL, Zhou JJ, Zou JF, et al. Investigation of occupational health status of female workers in pharmaceutical industry of Shandong and Gansu provinces. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. 2011;29(9):650-652. (In Chinese.) doi: 10.3760/cma.j.isn.1001-9391.2011.09.004
 6. Geydan DM, Timofeeva SS. [Occupational diseases in pharmaceutical workers.] In: *Safety – 2023. Problems of Technosphere Safety of the Modern World: Proceedings of the XXVIII All-Russian Student Scientific and Practical Conference with international participation, Irkutsk, April 19–21, 2023*. Irkutsk: Irkutsk National Research Technical University; 2023:264–267. (In Russ.)
 7. Lelyukh PYu, Terpigoreva IV. [Causes of occupational diseases in pharmaceutical workers and methods of their prevention.] In: *Mavlyutov Readings: Proceedings of the XVI All-Russian Youth Scientific Conference, Ufa, October 25–27, 2022*. Ufa: Ufa State Aviation Technical University; 2022:189–191. (In Russ.)
 8. Vasilkevich VM, Bogdanov RV, Drozdova EV. Actual issues of hygienic regulation and creation of safe working conditions at pharmaceutical manufacturing enterprises. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ekologiya*. 2020;60(10):640-644. (In Russ.) doi: 10.31089/1026-9428-2020-60-10-640-644
 9. Dzhangozina DM, Temireeva KS, Amanzhol IA, et al. [Factors of production activities affecting working conditions of pharmaceutical workers.] *Mezhdunarodnyy Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya*. 2009;(3):31-33. (In Russ.)
 10. Bakhonina EI, Matuzov GL, Fazylova LI, Khaybullina RR. Working conditions and occupational diseases of pharmaceutical workers. *Neftegazovoe Delo*. 2024;(3):92-105. (In Russ.) doi: 10.17122/ogbus-2024-3-92-105
 11. Gathuru IM, Buchanich JM, Marsh GM, Dolan DG. Health hazards in the pharmaceutical industry. *Pharmaceut Reg Affairs*. 2015;4(3):145. doi: 10.4172/2167-7689.1000145
 12. Goossens A, Hulst KV. Occupational contact dermatitis in the pharmaceutical industry. *Clin Dermatol*. 2011;29(6):662-668. doi: 10.1016/j.clindermatol.2011.08.011
 13. Semenova VN, Stepanova AE, Krashenina GI, et al. Hygienic regulation – current status and problems. *Universum: Medicine and Pharmacology*. 2023;7(100):28-31. (In Russ.) doi: 10.32743/UniMed.2023.100.7.15673
 14. Khamidulina KhKh, Tarasova EV. [Modern approaches to harmonization of hygienic regulation of chemicals with international requirements.] In: *Innovative Approaches to Solving Sanitary, Hygienic, and Biomedical Problems of Population Health: Proceedings of the Republican Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the 90th Anniversary of the Research Institute of Sanitation, Hygiene and Occupational Diseases, Tashkent, July 16, 2024*. Tashkent; 2024:207-208. (In Russ.)
 15. Dorne JL, Ragas AM, Frampton GK, Spurgeon DS, Lewis DF. Trends in human risk assessment of pharmaceuticals. *Anal Bioanal Chem.* 2007;387(4):1167-1172. doi: 10.1007/s00216-006-0961-9
 16. PubChem. Articaine hydrochloride. Accessed September 9, 2023. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Articaine-hydrochloride#datasheet=LCSS>
 17. Vasilkevich VM, Evtereva AA, Chernyshova EV. On the results of the initial toxicological assessment of the pharmaceutical substance articaine hydrochloride. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2024;23(2):59-68. (In Russ.) doi: 10.22263/2312-4156.2024.2.59
 18. Matchinin AA, Katelnikova AE, Kryshen KL. Specific techniques of bronchoalveolar lavage collecting from laboratory animals. *Laboratory Animals for Science*. 2019;(4):37-43. (In Russ.) doi: 10.29296/2618723X-2019-04-06
 19. Pankova VB, Fedina IN, Nakatis YaA, Lavrenova GV. Upper respiratory tract diseases caused by exposure to industrial aerosols. *Rossiyskaya Rinologiya*. 2016;24(4):30-36. (In Russ.) doi: 10.17116/roslino201624430-36
 20. Lavrentieva NE. Occupational respiratory disease in pharmaceutical workers. *Vrach-Aspirant*. 2012;55(6.2):363-368. (In Russ.)

Сведения об авторах:

Евтерева Антонина Александровна – научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЭОЗ Министерства здравоохранения Республики Беларусь; e-mail: evatropinkina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1777-8972>.

✉ **Василькевич** Вадим Михайлович – ведущий научный сотрудник лаборатории промышленной токсикологии, канд. мед. наук, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЭОЗ Министерства здравоохранения Республики Беларусь; e-mail: sabas2004@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-0655>.

Сычик Сергей Иванович – директор, канд. мед. наук, доцент, Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЭОЗ Министерства здравоохранения Республики Беларусь; e-mail: rspch@rspch.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>.

Рябцева Светлана Николаевна – заведующий лабораторией Центра морфологических исследований, канд. мед. наук, доцент, Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси; e-mail: sveta.rjabceva@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Василькевич В.М., Рябцева С.Н.*; литературный обзор, сбор данных: *Евтерева А.А.*; выполнение эксперимента: *Евтерева А.А., Василькевич В.М., Рябцева С.Н.*; анализ и интерпретация результатов: *Евтерева А.А., Василькевич В.М., Сычик С.И., Рябцева С.Н.*; подготовка рукописи: *Евтерева А.А.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: обращение с животными (содержание, уход, выведение из эксперимента) соответствовали общепринятым требованиям гуманного отношения к экспериментальным животным (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986), имеется положительное заключение локальной комиссии по биоэтике Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии и вирусологии ГУ РЦГЭОЗ (протокол заседания № 4 от 21.08.2023).

Финансирование: исследование проведено в рамках выполнения ГНТП «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли», задание 2.25 «Разработать и обосновать предельно допустимую концентрацию (ПДК) и методики измерений фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорида в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе». (Рег. № НИОКТР 20231384)»

Конфликт интересов: Сычик Сергей Иванович является членом международного редакционного совета журнала «Здоровье населения и среда обитания», остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 10.09.24 / Принята к публикации: 10.10.24 / Опубликовано: 31.10.24

Author information:

Antonina A. **Evtтерева**, Researcher, Laboratory of Industrial Toxicology, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology and Virology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health; e-mail: evatropinkina@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1777-8972>.

✉ Vadim M. **Vasilkevich**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Industrial Toxicology, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology and Virology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health; e-mail: sabas2004@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6461-0655>.

Sergey I. **Sychik**, Cand. Sci. (Med.), docent; Director, Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology and Virology, Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health; e-mail: rspch@rspch.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>.

Svetlana N. **Ryabtseva**, Cand. Sci. (Med.), docent; Head of Laboratory, Center for Morphological Research, Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of the Republic of Belarus; e-mail: sveta.rjabceva@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5960-3656>.

Author contributions: study conception and design: *Vasilkevich V.M., Ryabtseva S.N.*; data collection, bibliography compilation and referencing: *Evtтерева А.А.*; experiment: *Evtтерева А.А., Vasilkevich V.M., Ryabtseva S.N.*; analysis and interpretation of results: *Evtтерева А.А., Vasilkevich V.M., Sychik S.I., Ryabtseva S.N.*; draft manuscript preparation: *Evtтерева А.А.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with the rules of bioethics: Treatment of animals (keeping, care, removal from the experiment) complied with generally accepted requirements for humane treatment of experimental animals (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123), Strasbourg, 1986). Ethics approval was provided by the Local Bioethics Committee of the Research Institute of Hygiene, Toxicology, Epidemiology, Virology and Microbiology of the State Institution Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health (protocol No. 4 of August 21, 2023).

Funding: The study was carried out within the framework of the State Scientific and Technical Program “Development of pharmaceutical substances, medicines, and regulatory support for the pharmaceutical industry”, Task 2.25 “Develop and justify the maximum permissible concentration (MPC) and measurement methods for the pharmaceutical substance articaine hydrochloride in the air of the working area and atmospheric air” (Registration No. NIOKTR 20231384).

Conflict of interest: Sergey I. Sychik is a member of the Foreign Editorial Council of the journal *Public Health and Life Environment*; other authors have no conflicts of interest to declare.

Received: September 10, 2024 / Accepted: October 10, 2024 / Published: October 31, 2024