

Особенности токсикологического действия фармацевтической субстанции лизиноприл дигидрат

Богданов Р.В., Эрм Г.И., Гурская Н.А., Буйницкая А.В.

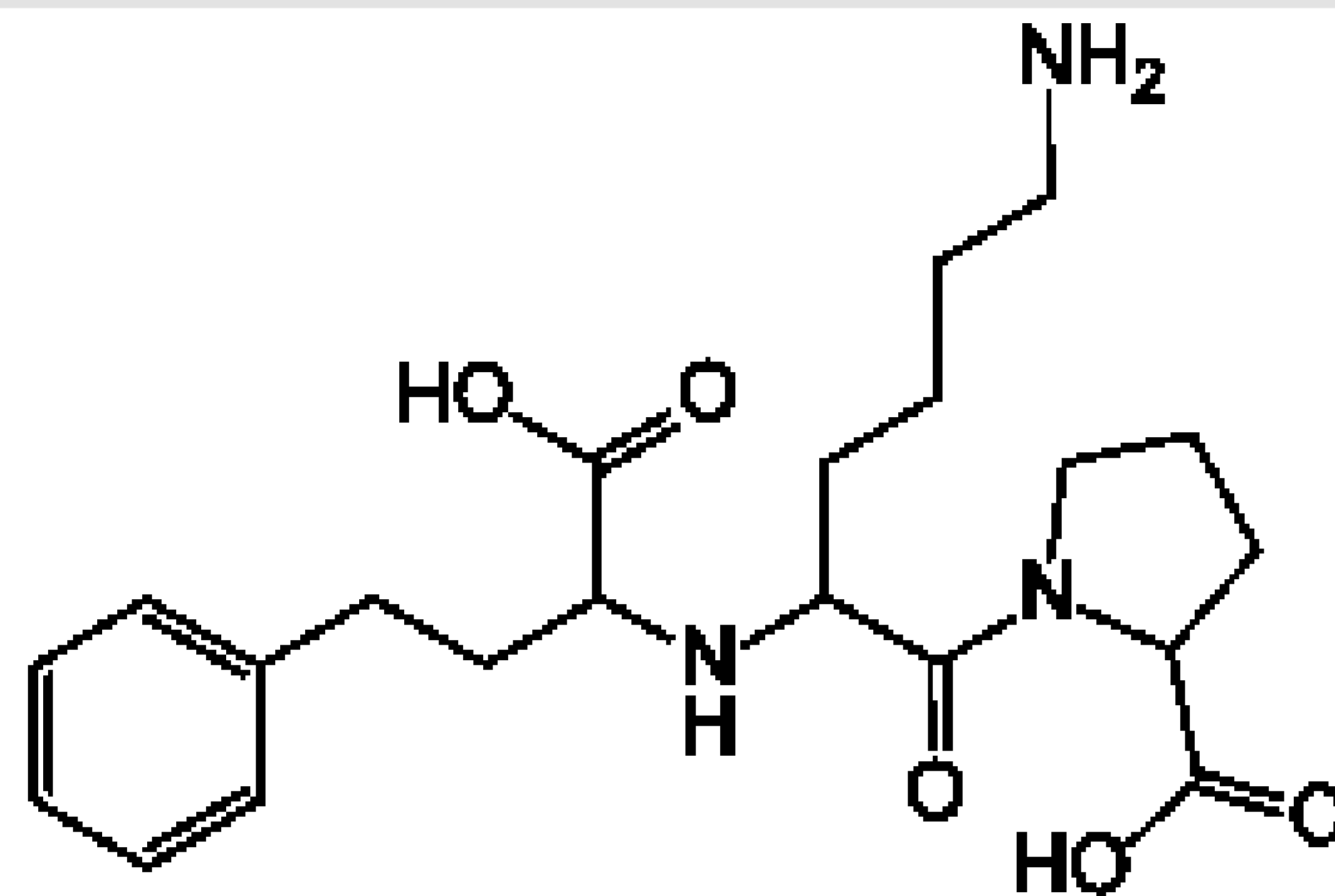
Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», г. Минск

Актуальность

Анализ отечественной и зарубежной литературы, а также материалов научно-исследовательских работ и патентной документации показал, что на сегодняшний день не определены критерии и лимитирующие показатели вредного действия при ингаляционном пути поступления фармацевтической субстанции лизиноприла дигидрат, а также отсутствуют научные данные о пороге хронического действия лизиноприла дигидрат, который необходим для обоснования предельно-допустимой концентрации (ПДК) в воздухе рабочей зоны. Разработка и внедрение ПДК с классами опасности обеспечит соблюдение национальных и международных требований к условиям производства лекарственных средств, а также способствует созданию безопасных условий труда работников фармацевтических предприятий и населения прилегающих территорий.

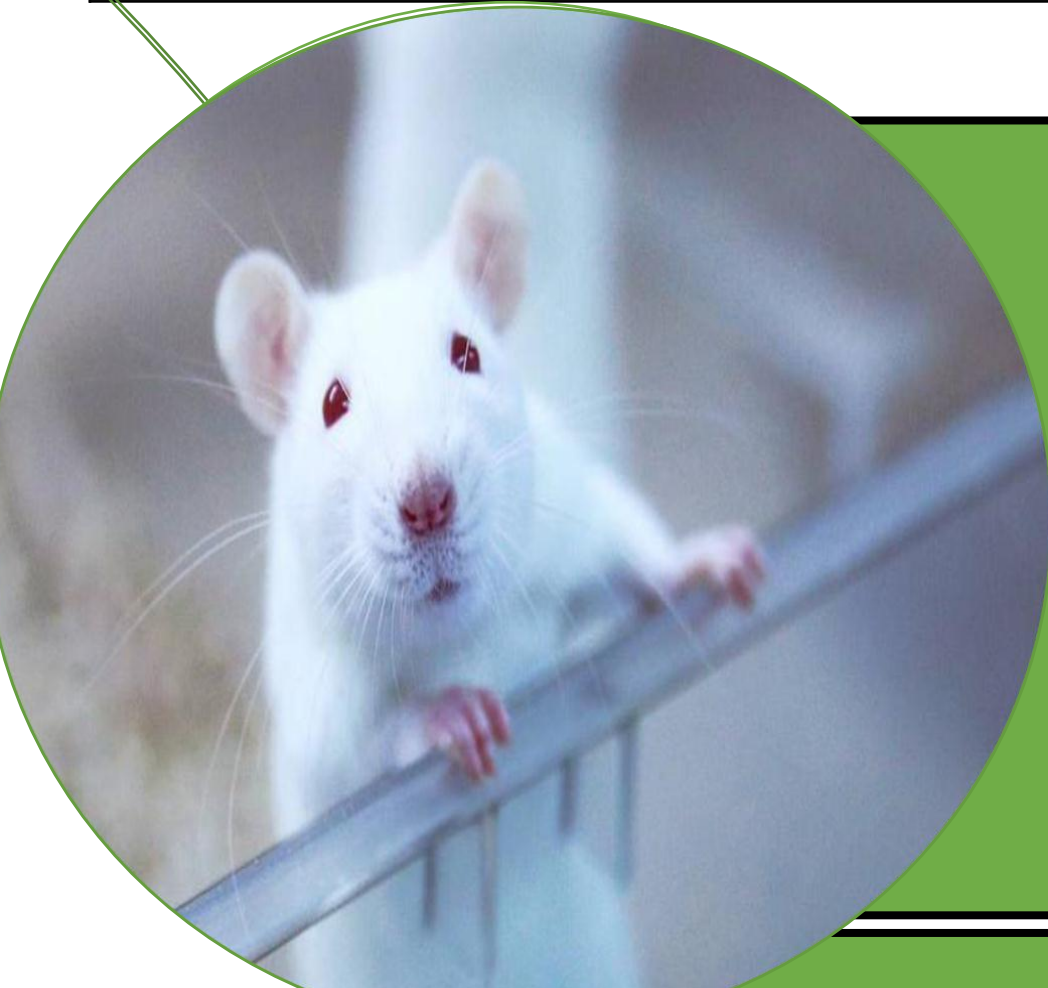
Материалы и методы

Санитарно-химические, токсиколого-гигиенические, клинично-биохимические, статистические.

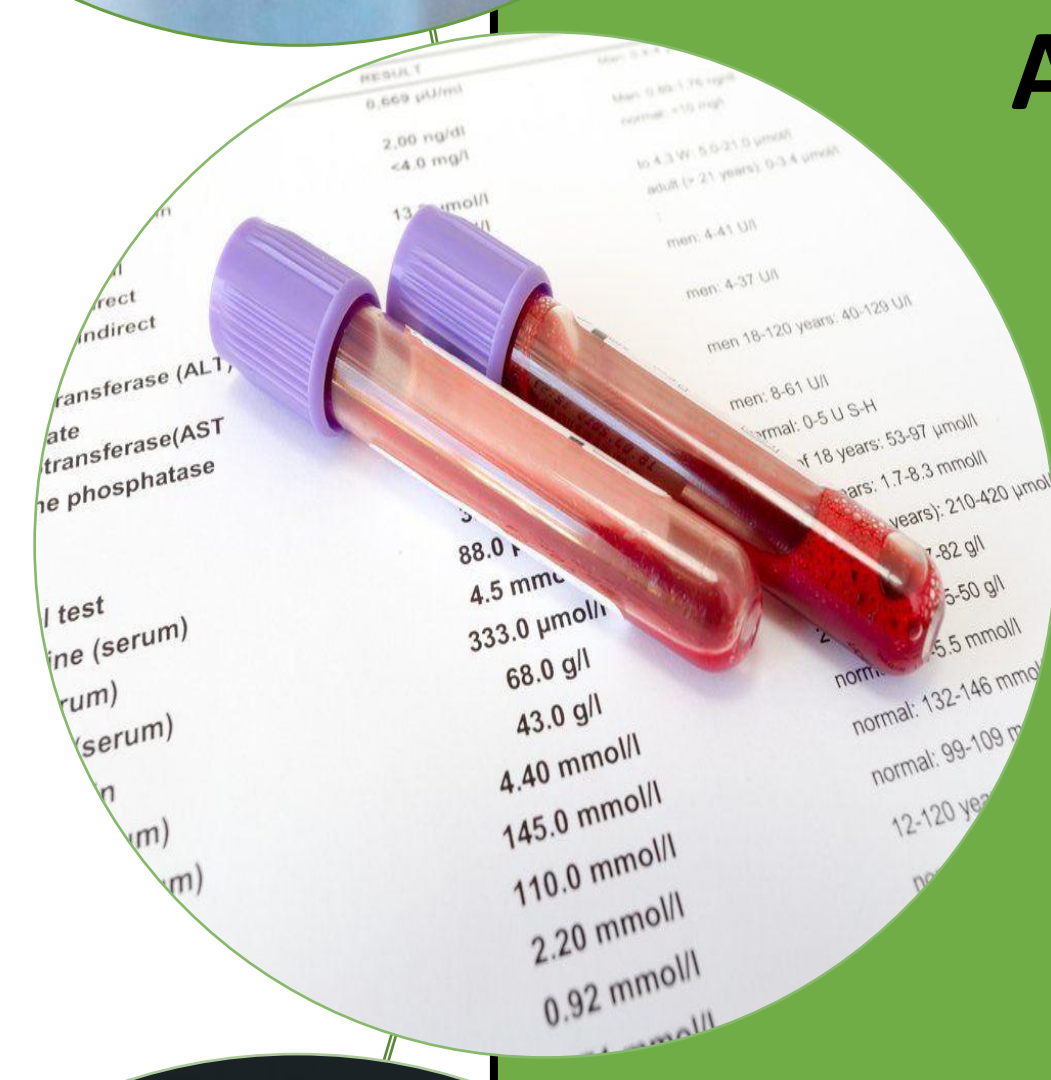


Цель

Научное обоснование предельно допустимых концентраций и классов опасности и разработка методик выполнения измерений фармацевтической субстанции лизиноприла дигидрат в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.



При исследовании функционального состояния нервной системы белых крыс в хроническом эксперименте по показателю СПП и показателям ориентировочно-исследовательской активности установлено, что концентрации 175 мг/м^3 и 35 мг/м^3 лизиноприла дигидрат являются действующими и вызывают угнетение нервной системы на 43,8 % и 34,3 % соответственно.



Анализ результатов в хроническом эксперименте показал, что действие концентрации 175 мг/м^3 вызывает статистически значимое увеличение в сыворотке крови прямого билирубина в 1,5 раза ($p < 0,05$) и общего билирубина в 1,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В восстановительный период в концентрации 175 мг/м^3 лизиноприла дигидрат токсические изменения показателей белых крыс сохранялись: снижение лейкоцитов в 1,38 раза ($p < 0,05$) и высокий уровень активности АЛТ (81,2 (77,5–83,6) ед/л, $p < 0,05$).

Со стороны гематологических показателей длительное воздействие лизиноприла дигидрат в концентрациях $35\text{--}175 \text{ мг/м}^3$ приводило к статистически значимому по отношению к контролю уменьшению в крови опытных животных общего количества лейкоцитов в 1,57–1,71 раза и развитие тромбоцитопении со снижением тромбоцитов до $477,5 (368,2\text{--}467,6) \times 10^9/\text{л}$.



Со стороны показателей состояния мочевыделительной системы подопытных животных не отмечалось статистически значимых изменений изучаемых показателей в опытных группах по сравнению с контрольной группой.

Вывод

Данные хронического эксперимента свидетельствуют, что концентрация 175 мг/м^3 является действующей концентрацией и оказывает токсическое влияния на биохимические процессы белых крыс не только во время хронического воздействия, но и после 30-суточного восстановительного периода. Концентрация на уровне 35 мг/м^3 может быть принята в качестве порога хронического действия по лимитирующим показателям вредности, которыми являются содержание тромбоцитов и лейкоцитов в крови белых крыс. Концентрация на уровне 7 мг/м^3 оказалась недействующей концентрацией, поскольку изученные морфофункциональные показатели организма опытных животных не отличались от таковых в контрольной группе.