

Оценка биологического действия на организм фармацевтической субстанции амлодипина бесилат в хроническом эксперименте

Чернышова Е.В., Богданов Р.В.,
Евтерева А.А.

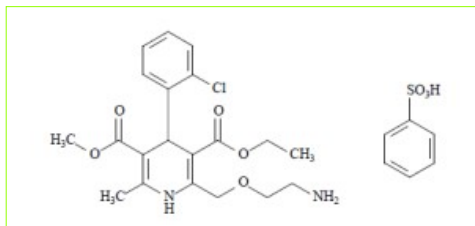
Секция 8. «Токсикология и безопасность химической продукции»

Государственное предприятие
«НПЦГ», г. Минск

Цель исследования – определение в эксперименте на белых крысах способности фармацевтической субстанции амлодипина бесилат оказывать неблагоприятное действие на уровне проявления токсических эффектов на функциональное состояние органов и систем лабораторных животных с установлением порога хронического действия

Амлодипина бесилат – антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения, с антигипертензивным и антиангинальным действием; блокирует медленные кальциевые каналы и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие

Физико-химические свойства: белый кристаллический порошок, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в воде. Молекулярная масса 567,1



Объект исследования	4 группы по 12 белых крыс массой 180-220 г
Длительность опыта	4 месяца
Способ воздействия	ингаляционное поступление методом интраназального введения по 5 раз в неделю
Концентрации	I группа – контрольная, II группа – $10,0 \pm 1,3 \text{ мг/м}^3$ III группа – $2,00 \pm 0,34 \text{ мг/м}^3$ IV группа – $0,40 \pm 0,01 \text{ мг/м}^3$
Методы исследования	учет клинических проявлений интоксикации и выживаемости, динамика массы тела, относительные коэффициенты массы внутренних органов, гематологические и клинико-биохимические показатели крови и мочи

Выявленные в результате эксперимента статистически значимые различия с контрольной группой при хроническом воздействии фармацевтической субстанции амлодипина бесилат

(анализ различий в двух независимых группах по количественным показателям проводили с использованием критерия Манна-Уитни (U). Данные в таблице приведены в виде Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1; Q3 – нижний и верхний квартили)

Исследуемые показатели, единицы измерения	Группы сравнения, величины концентраций			
	I контроль	II 10 мг/м^3	III 2 мг/м^3	IV $0,4 \text{ мг/м}^3$
Относительные коэффициенты массы внутренних органов:				
Сердце, кг ³ /кг	4,32 (4,11-4,5)	3,6* (3,33-3,9)	3,98 (3,63-4,18)	4,14 (3,97-4,28)
Почки, кг ³ /кг	7,14 (6,5-7,4)	6,27* (5,9-6,42)	6,79 (6,3-7,11)	6,81 (6,54-7,1)
Гематологические показатели:				
Лейкоциты, 10^9 /л	12,7 (9,9-14,4)	6,7* (4,92-9,5)	7,3* (5,1-10,8)	12,1 (9,3-14,1)
Биохимические показатели:				
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	70,2 (58,71-84,9)	89,8* (69,72-103,23)	65,2 (56,7-99,41)	73,55 (67,9-89,52)
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	176,5 (133,2-205,45)	248,3* (208,4-301,2)	189,4 (142,23-221,2)	162,5 (123,5-197,21)
Щелочная фосфатаза, Ед/л	417,7 (325,1-478,9)	339,2* (259,8-416,2)	397,5 (266,8-532,1)	441,6 (378,9-521,4)
Креатинин, ммоль/л	46,2 (38,5-54,1)	83,7* (72,2-93,4)	58,5 (48,1-69,4)	49,4 (38,4-61,5)

* статистически значимые различия с контролем по критерию U при $p < 0,05$

В хроническом опыте при ингаляционном введении белым крысам амлодипина бесилата в концентрациях 2 мг/м^3 и 10 мг/м^3 установлены дозозависимые токсические эффекты. Наиболее выраженные изменения показателей установлены у животных при воздействии концентрации 10 мг/м^3 , отражающие нарушения морфологического состава периферической крови, функционального состояния печени и почек

концентрация 10 мг/м^3 является действующей концентрацией и оказывает токсическое влияние на функциональные, гематологические и биохимические процессы белых крыс во время хронического воздействия

концентрация 2 мг/м^3 может быть принята в качестве порога хронического действия по лимитирующим показателям вредности, которыми являются содержание лейкоцитов в крови (лейкопения)

концентрация $0,4 \text{ мг/м}^3$ недействующая концентрация, поскольку изученные морфофункциональные показатели организма животных в опыте не отличались от таковых в контрольной группе