

УДК 615.9:615.211

## ЭФФЕКТЫ ТОКСИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ АРТИКАИНА ГИДРОХЛОРИД В ХРОНИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ *IN VIVO*

Евтерева А.А., Василькевич В.М.,  
Буйницкая А.В.

*Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены,  
эпидемиологии и общественного здоровья»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В эксперименте на белых крысах смоделирована хроническая ингаляционная экспозиция фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид в трех различных концентрациях 50, 10 и 2 мг/м<sup>3</sup>. В указанных условиях эксперимента субстанция оказывала дозозависимое токсическое воздействие, которое проявлялось у лабораторных животных интегральными признаками интоксикации, функциональным нарушением нервной системы, дисфункцией печени и почек. Экспериментально полученные результаты позволили обосновать порог вредного хронического действия и характерные критические токсические эффекты.

**Ключевые слова:** артикаина гидрохлорид; ингаляционная экспозиция; хронический эксперимент; гигиеническое нормирование; воздух рабочей зоны.

**Введение.** Фармацевтическая индустрия одна из важнейших отраслей химической промышленности. Производство собственных лекарственных средств – неотъемлемая часть экономического благосостояния, один из ключевых факторов безопасности любой страны, поэтому в последние десятилетия фармацевтический рынок характеризуется устойчивым ростом. Так, только в 2021 г. мировая выручка от фармацевтики составила 1,42 трлн долларов США [1].

Не менее динамично развивается отечественное фармацевтическое производство. По официальным данным пресс-службы Министерства здравоохранения, белорусские фармацевтические предприятия выпускают порядка 1800 наименований лекарственных препаратов различных фармакотерапевтических групп. По итогам 2024 г. объем производства фармацевтической продукции составил 2 462,2 млн рублей с темпом роста 122,3 % в фактических ценах к уровню 2023 г., а экспорт товаров составил 206,3 млн долларов США [2].

Стремительный рост темпов производства фармпрепаратов неизбежно приводит к повышению актуальности вопросов сохранения здоровья работников, занятых в отрасли. По литературным данным, более половины персонала фармацевтического производства работают во вредных условиях труда. Среди ведущих

вредных производственных факторов можно отметить загрязнение воздушной среды химическими веществами и пылью, тяжесть и напряженность трудового процесса. Под воздействием профессиональных факторов у работников, занятых при производстве и фасовке лекарственных средств, отмечают высокие показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности вследствие патологии органов дыхания и костно-мышечной системы [3; 4].

Одним из ключевых способов профилактики неблагоприятного воздействия химического фактора в условиях производства выступает организация лабораторного контроля за содержанием химических веществ в воздушной среде рабочей зоны. Однако отсутствие гигиенических нормативов и методов контроля для большинства фармацевтических субстанций снижает эффективность мониторинга за качеством воздуха на рабочих местах в фармацевтической промышленности.

В Республике Беларусь не разработаны безопасные уровни содержания и аналитические методы контроля в воздушной среде для группы местных анестетиков аминокамидного типа. Между тем данная группа лекарственных средств широко используется для обезболивания при проведении стоматологиче-

ских и хирургических вмешательств, а одним из наиболее востребованных и современных представителей группы считается артикаин. Производство отечественных инъекционных препаратов артикаина осуществляется открытым акционерным обществом «Борисовский завод медицинских препаратов».

В рамках задания 2.25 подпрограммы 2 «Нормативная правовая база» государственной научно-технической программы «Разработка фармацевтических субстанций, лекарственных средств и нормативно-правового обеспечения фармацевтической отрасли» выполнялись научные исследования по обоснованию безопасного уровня содержания субстанции в воздухе рабочей зоны. Ранее авторы провели экспериментальную оценку степени опасности артикаина гидрохлорида и установили параметры токсичности в остром и хроническом экспериментах, расчетными методами был установлен порог и зона острого действия [5]. В продолжение предыдущих исследований в данной работе поставлена **цель** изучить особенности биологического действия фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид при ингаляционной экспозиции лабораторных животных, обосновать порог вредного действия и критические (лимитирующие) токсические эффекты субстанции. Полученные данные позволят обосновать и разработать гигиенический норматив субстанции артикаина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны.

**Материалы и методы.** Объектом исследования являлась фармацевтическая субстанция артикаина гидрохлорид, изготовленная S.I.M.S. S.r.l. (Societa Italiana Medicinali Scandicci), Италия, которая используется для производства отечественного лекарственного средства в инъекционной форме.

Экспериментальное изучение общетоксического действия артикаина гидрохлорида проводилось с использованием аутбредных белых крыс. Животные содержались на стандартном рационе без ограничений доступа к еде и воде. Перед началом исследований все особи прошли обязательный период карантина и адаптации в условиях вивария, который длился 14 дней. Формирование экспериментальных групп (по 9 особей) осуществлялось методом случайной выборки, вес животных учиты-

вался как ключевой параметр, а разница в их массе не превышала 10 %. Эксперимент проводился с соблюдением этических норм обращения с животными в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых в научных и исследовательских целях (ETS 123, Страсбург, 1986) после согласования с локальной комиссией по биоэтике.

С частотой пять раз в неделю на протяжении четырех месяцев лабораторные животные подвергались ингаляционной экспозиции фармацевтической субстанции путем интраназального введения. При этом трем опытным группам вводили различные дозы, соответствующие концентрации субстанции в воздухе рабочей зоны 2 мг/м<sup>3</sup> (опытная группа 1), 10 мг/м<sup>3</sup> (опытная группа 2) и 50 мг/м<sup>3</sup> (опытная группа 3), а контрольная группа получала дистиллированную воду. Дозы артикаина гидрохлорида выбраны с учетом результатов первичной токсикологической оценки [5]. Пересчет концентраций для воздуха рабочей зоны в дозы для интраназального введения, а также техника моделирования выполнены на основании положений Инструкции 1.1.11-12-206-2003<sup>1</sup>, МУ11-11-10 РБ-02<sup>2</sup> и рекомендаций литературных источников [6].

На протяжении эксперимента осуществлялся систематический мониторинг поведения и состояния животных, фиксировались возможные клинические признаки токсического

<sup>1</sup> Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания 11-11-10 РБ-02 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : В. В. Шевляков [и др.] // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

<sup>2</sup> Требования к постановке токсиколого-аллергологических исследований при гигиеническом нормировании белоксодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны : метод. указания 11-11-10 РБ-02 / М-во здравоохран. Респ. Беларусь ; разработ. : В. В. Шевляков [и др.] // Сборник официальных документов по медицине труда и производственной санитарии / Респ. центр гигиены, эпидемиологии и обществ. здоровья, Респ. науч.-практ. центр гигиены ; под общ. ред. В. П. Филонова, С. М. Соколова. — Минск : Бизнесофсет, 2004. — Ч. XIV. — С. 4–49.

воздействия, контролировали массу тела, ее прирост, а также потребление пищи и воды.

Особое внимание уделяли контролю за функциональным состоянием нервной системы экспериментальных животных. Для оценки безусловных рефлекторных реакций определяли суммацию подпороговых импульсов (далее – СПИ) путем измерения минимального напряжения электрического тока, необходимого для сокращения межфаланговых мышц задних лап, закрепленных на электродах. Исследовали ориентировочно-исследовательскую активность и эмоциональное состояние крыс в установке «Открытое поле» (ООО «НПК Открытая Наука», Россия). Регистрировали число вертикальных стоек, актов дефекации, эпизодов груминга, фризинга, оценивали горизонтальную активность и выраженность «норкового» рефлекса.

Дополнительно анализировали поведенческие реакции грызунов в условиях изменяющегося уровня стресса в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт», который позволяет оценить тревожность, исследовательскую активность и способность к адаптации.

Для оценки суточного диуреза животных помещали в индивидуальные метаболические клетки на 24 часа для сбора мочи. На автоматическом анализаторе LabuMat 2 (Венгрия) в полученном материале определяли следующие показатели: билирубин, уробилиноген, кетоны, глюкоза, белок, эритроциты, водородный показатель, нитриты, лейкоциты, общая плотность, цвет, мутность. Помимо этого контролировали концентрацию креатинина и мочевины в моче с использованием автоматического биохимического анализатора BioSystems (Испания) для дальнейшего сравнения с аналогичными показателями в сыворотке крови. Сравнение концентрации мочевины в различных физиологических жидкостях характеризует эффективность выведения почками азотистых соединений. А уровни креатинина в моче и сыворотке крови позволяют оценить скорость клубочковой фильтрации. Клиренс креатинина рассчитывали, как произведение концентрации креатинина в моче на объем мочи за минуту, деленное на концентрацию креатинина в крови.

По завершении хронической ингаляционной экспозиции животные контрольной

и опытных групп были подвергнуты эвтаназии с последующим макроскопическим изучением и определением относительных коэффициентов массы внутренних органов, а также гематологических и биохимических показателей.

Изменения параметров периферической крови изучали с применением гематологического анализатора Mindray 5300 (Китай), который позволяет получить данные о содержании лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов в абсолютных и относительных единицах, гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, о величине гематокрита, тромбоцита и других эритроцитарных и тромбоцитарных индексов.

Для более полной оценки состояния органов и систем определяли ряд биохимических показателей в сыворотке крови на автоматическом анализаторе BioSystems A-25 (Испания), таких как общий белок, альбумин, глюкоза, лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинкиназа, железо, кальций, холестерол, триглицериды, креатинин, мочевины, мочевого кислоты, прямой и общий билирубин.

Экспериментальные данные подвергли статистической обработке. В зависимости от того, соответствовало ли распределение полученных количественных переменных нормальному, использовали как параметрические, так и непараметрические методы программного обеспечения STATISTICA 13 (лиц. № AXA811I525627ARC2ACD-M). Статистически значимыми считали различия групп с контролем при уровне достоверности  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . Данные в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала,  $Me (P_{25}-P_{75})$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе эксперимента отмечено снижение массы тела животных во всех экспонированных группах по сравнению с контрольной. Наибольшее отставание в приросте массы тела наблюдалось при воздействии концентрации  $10 \text{ мг/м}^3$  и достигало 29 % ( $p < 0,01$ ). Выраженное снижение массы в группе к концу исследования привело к уменьшению массовых коэффициентов печени ( $p < 0,05$ ) и органокомплекса сердце-легкие-трахея при  $p < 0,01$  (табл. 1).

Таблица 1 – Морфометрические показатели (масса и ОКМ внутренних органов) лабораторных животных по окончании хронического эксперимента, Ме ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Изучаемые показатели	Группы сравнения			
	Контрольная	Опытная 1 (2 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 2 (10 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 3 (50 мг/м <sup>3</sup> )
<i>Масса тела и внутренних органов</i>				
Масса тела исходная, г	194,00 (190,00–200,00)	192,00 (188,00–202,00)	200,00 (194,00–210,00)	190,00 (182,00–210,00)
Масса тела по окончании эксперимента, г	326,00 (308,00–350,00)	318,00 (312,00–340,00)	288,00 (276,00–294,00)*	320,00 (316,00–328,00)
Прирост массы тела, г	132,00 (116,00–144,00)	124,00 (120,00–152,00)	94,00 (78,00–110,00)**	122,00 (116,00–138,00)
Масса печени, г	10,75 (10,00–11,80)	9,55 (9,50–10,60)	9,05 (8,90–9,95)*	11,35 (10,70–12,15)
Масса почек, г	2,35 (2,15–2,40)	2,10 (2,00–2,25)	2,05 (2,00–2,30)	2,20 (2,20–2,45)
Масса селезенки, г	1,25 (1,10–1,50)	1,25 (1,15–1,40)	1,00 (0,90–1,20)	1,15 (1,10–1,20)
Масса органокомплекса (сердце, легкие, трахея), г	4,25 (4,20–4,40)	3,95 (3,30–4,30)	3,60 (3,60–3,85)**	4,35 (3,80–4,65)
<i>Относительные коэффициенты массы внутренних органов</i>				
Печень, г	3,35 (3,07–3,59)	3,06 (2,74–3,42)	3,32 (3,00–3,56)	3,64 (3,06–3,86)
Почки, г	0,72 (0,61–0,78)	0,68 (0,59–0,71)	0,75 (0,68–0,80)	0,73 (0,66–0,81)
Селезенка, г	0,41 (0,35–0,43)	0,39 (0,32–0,43)	0,35 (0,31–0,43)	0,35 (0,33–0,37)
Органокомплекс, г	1,29 (1,26–1,34)	1,18 (1,10–1,26)	1,25 (1,16–1,38)	1,33 (1,23–1,46)

\* статистически значимые различия с контролем по критерию U при  $p < 0,05$ ; \*\* при  $p < 0,01$

Реакция центральной нервной системы подопытных животных на хроническую ингаляционную экспозицию артикаином гидрохлоридом проявлялась некоторой заторможенностью. В тесте «Открытое поле» зарегистрировано ослабление ключевых поведенческих паттернов, снижение общей двигательной активности и нормальных проявлений ориентировочно-исследовательского поведения и эмоций животных (по числу вертикальных стоек, пересеченных квадратов и количеству эпизодов дефекации, груминга, фризинга). Несмотря на то, что изменения показателей не являлись статистически значимыми, их направленность и характер свидетельствуют о торможении процессов нервной деятельности. При определении суммационно-подпорогового потенциала по завершении эксперимента установлено достоверное увеличение его порога в 1,4–1,5 раза в группах, экспонированных концентрацией субстанции 50 и 10 мг/м<sup>3</sup>, что свидетельствует об угнетении безусловных рефлексов (рис. 1).

Продолжительное воздействие артикаина гидрохлорида приводило к характерным из-

менениям в составе периферической крови (рост количества тромбоцитов, лимфоцитов и уменьшение числа гранулоцитов по сравнению с контролем) (табл. 2).

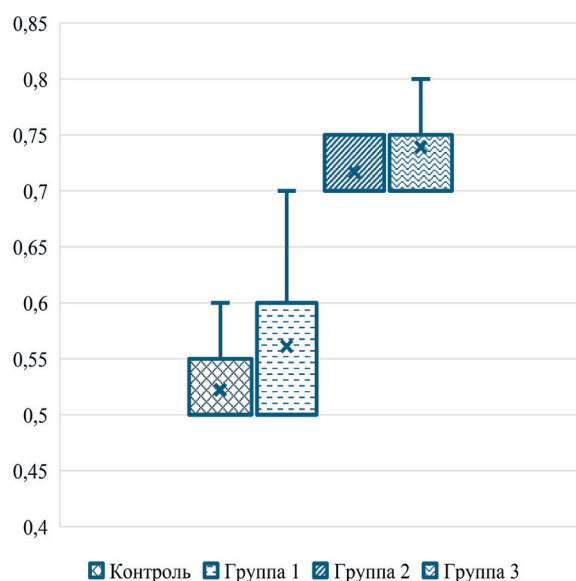


Рис. 1. Значения суммационно-подпорогового потенциала (Вольт) у животных подвергшихся хронической ингаляционной экспозиции фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид

Таблица 2 – Значения показателей периферической крови лабораторных животных по окончании эксперимента, Ме ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Изучаемые показатели	Группы сравнения			
	Контрольная	Опытная 1 (2 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 2 (10 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 3 (50 мг/м <sup>3</sup> )
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,10 (11,10–20,20)	15,50 (14,80–17,70)	11,20 (10,60–17,00)	12,70 (8,50–21,50)
Лимфоциты, %	61,80 (54,20–74,20)	66,90 (64,30–69,90)	68,10 (61,70–68,90)	73,30 (70,40–77,60)
Гранулоциты, %	25,30 (14,10–29,40)	16,90 (16,40–20,90)	19,20 (17,10–21,80)	12,90 (11,70–14,40)**
Моноциты, %	12,90 (10,90–16,40)	13,60 (12,40–16,70)	12,40 (11,80–13,80)	14,70 (12,50–15,00)
Лимфоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,10 (6,30–10,40)	10,20 (9,50–12,10)	7,30 (6,20–11,40)	9,30 (6,20–16,00)
Моноциты, 10 <sup>9</sup> /л	1,80 (1,50–2,40)	2,60 (1,90–2,60)	1,60 (1,40–2,00)	1,80 (1,30–1,90)
Гранулоциты, 10 <sup>9</sup> /л	3,10 (2,70–3,30)	3,00 (2,40–3,50)	2,00 (1,80–3,70)	1,50 (1,10–2,80)*
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	7,10 (6,92–7,47)	7,40 (7,01–7,43)	7,40 (7,20–7,87)	7,60 (6,96–7,68)
Гемоглобин, г/л	144,00 (139,00–148,00)	142,00 (137,00–145,00)	146,50 (143,50–151,75)	142,00 (135,00–151,00)
Гематокрит	0,400 (0,356–0,379)	0,400 (0,352–0,377)	0,400 (0,370–0,397)	0,400 (0,346–0,382)
MCV, фл	49,50 (48,80–53,90)	50,60 (48,80–51,50)	51,10 (51,00–51,30)	48,70 (47,80–49,70)
MCH, пг	19,50 (19,30–21,00)	19,60 (18,80–20,20)	19,90 (19,62–20,00)	19,30 (18,80–19,50)
MCHC, г/л	393,00 (391,00–395,00)	390,00 (386,00–392,00)	387,00 (384,50–388,75)*	393,00 (390,00–395,00)
RDWC, %	16,30 (15,20–16,80)	15,40 (14,70–16,00)	15,10 (15,10–16,20)	15,80 (15,60–16,10)
RDWS, фл	28,10 (26,10–28,20)	26,40 (26,20–28,10)	27,40 (26,20–28,20)	26,10 (26,00–26,70)
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	551,00 (454,00–588,00)	679,00 (639,00–688,00)*	647,00 (495,00–706,00)	694,00 (602,00–719,00)
MPV, фл	7,40 (7,10–7,60)	7,20 (6,80–7,40)	7,30 (7,10–7,40)	6,90 (6,70–7,20)
PCT, %	0,400 (0,313–0,459)	0,500 (0,468–0,509)	0,500 (0,391–0,515)	0,500 (0,403–0,500)
PDW, %	16,20 (15,90–17,90)	15,90 (15,70–17,10)	15,30 (15,10–15,60)	16,60 (15,30–17,20)
PLCR, %	9,50 (7,70–10,00)	7,40 (5,80–9,60)	7,10 (6,80–9,20)	5,60 (4,60–6,30)

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

В крови крыс опытной группы 3 (50 мг/м<sup>3</sup>) наблюдалось уменьшение числа гранулоцитов в 2,07 раза и их процентного содержания в 1,96 раза при  $p < 0,05$  на фоне тенденции увеличения уровня лимфоцитов. У опытной группы 2 (10 мг/м<sup>3</sup>) установлено снижение содержания гемоглобина в эритроците на 1,5 %, что можно расценивать как приспособительную реакцию организма грызунов.

Анализ биохимических показателей крови опытных животных выявил ряд отклонений от значений контрольной группы (табл. 3).

При воздействии субстанции концентрации 50 мг/м<sup>3</sup> наблюдалось уменьшение активности креатинкиназы на 30 % и увеличение содержания железа на 14 % при  $p < 0,05$ . Кроме того, в крови опытной группы 3 регистрировалось увеличение концентрации мочевины в 1,25 раза ( $p < 0,05$ ) и активности



Таблица 3 – Биохимические показатели крови лабораторных животных по окончании эксперимента, Ме ( $P_{25}$ – $P_{75}$ )

Изучаемые показатели	Группы сравнения			
	Контрольная	Опытная 1 (2 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 2 (10 мг/м <sup>3</sup> )	Опытная 3 (50 мг/м <sup>3</sup> )
Альбумин, г/л	23,90 (22,30–24,20)	23,90 (23,50–25,60)	27,00 (26,60–28,00)	24,90 (23,00–25,00)
Щелочная фосфатаза, ед/л	783,00 (642,00–787,00)	774,00 (646,00–1075,00)	564,00 (529,00–595,00)	1013,0 (775,00–1446,0)*
АЛТ, Ед/л	85,50 (78,80–90,40)	75,30 (68,70–89,70)	77,80 (63,60–83,10)*	76,00 (73,30–83,80)*
АСТ, ед/л	251,40 (220,20–270,20)	260,60 (203,10–298,70)	255,30 (235,40–264,40)	234,90 (204,20–275,20)
Билирубин общий мкмоль/л	2,90 (2,50–3,25)	2,50 (2,10–2,80)	2,10 (1,70–2,70)	2,10 (1,50–3,90)
Кальций, ммоль/л	2,20 (1,40–2,30)	2,51 (2,47–2,52)	2,52 (2,49–2,59)	2,55 (2,50–2,60)
Холестерол, ммоль/л	0,91 (0,78–0,97)	0,78 (0,73–0,91)	0,93 (0,80–0,98)	0,99 (0,72–1,06)
Креатинин, мкмоль/л	27,90 (26,00–32,20)	30,20 (28,80–33,10)	31,60 (30,50–32,60)	32,80 (26,90–35,50)
Глюкоза, моль/л	8,20 (6,62–8,39)	8,94 (8,40–9,08)	8,03 (7,23–8,89)	7,96 (7,92–8,08)
Железо, мкмоль/л	31,29 (28,31–33,10)	28,86 (27,85–35,51)	31,32 (27,99–33,14)	36,41 (35,51–41,83)*
Лактатдегидрогеназа, ед/л	2106,00 (1863,00–2166,00)	1918,00 (1528,00–2177,00)	1887,00 (1709,00–2078,00)	1998,00 (1887,00–2167,00)
Общий белок, г/л	68,70 (66,50–72,90)	64,40 (62,90–71,40)	71,10 (69,70–73,00)	70,00 (64,90–77,50)
Триглицериды, ммоль/л	0,70 (0,60–0,87)	0,52 (0,44–0,67)*	0,46 (0,33–0,54)*	0,57 (0,50–0,63)*
Мочевина, ммоль/л	5,00 (4,90–5,66)	4,65 (4,51–5,31)	5,96 (5,02–6,50)	6,27 (5,97–6,50)*
Мочевая кислота, мкмоль/л	79,00 (62,00–100,00)	102,00 (53,00–123,00)	87,00 (49,00–102,00)	90,00 (70,00–121,00)
Билирубин прямой, мкмоль/л	0,34 (0,29–0,44)	0,39 (0,32–0,59)	0,53 (0,26–0,62)	0,50 (0,36–0,66)
Креатинкиназа, Ед/л	1501,50 (1064,40–1759,60)	1292,50 (915,60–1393,30)	1046,20 (925,40–1074,10)	1047,20 (835,8–1178,3)*

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

щелочной фосфатазы в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Повышение активности щелочной фосфатазы зачастую связано с нарушением транспорта желчи и с деструктивными изменениями в клетках печени, но в эксперименте не установлено возрастание других специфических маркеров структурных и функциональных изменений гепатоцитов – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, не отмечалось статистически значимых изменений уровня прямого и общего билирубина. Установлено снижение активности аланинаминотрансферазы на 12 и 9 % ( $p < 0,05$ ) при концентрации 50 и 10 мг/м<sup>3</sup> соответственно, которое не являлось диагности-

чески значимым. Результаты биохимических исследований свидетельствуют о слабо выраженном характере токсического воздействия изучаемой фармсубстанции на гепатобилиарную систему.

Во всех опытных группах, включая экспонированных артикаином гидрохлоридом в концентрации 2 мг/м<sup>3</sup>, установлено достоверное снижение триглицеридов в 1,52–1,22 раза ( $p < 0,05$ ), однако уровень не выходил за рамки референсных значений и составил 0,33–0,67 ммоль/л. Здесь следует отметить, что метаболизм холестерина и желчных кислот у крыс имеет существенные отличия от таковых процессов в организме человека.

У грызунов более высокая скорость биосинтеза холестерина в печени, количество и состав образующихся желчных кислот имеет принципиальные отличия, а содержание триглицеридов у грызунов характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью (более 30 %), что ограничивает его трансляционную ценность при экстраполяции результатов на человека [7]. Вышесказанное не позволяет расценивать данный показатель как лимитирующий для обоснования пороговой концентрации исследуемой субстанции в хроническом эксперименте.

Изучение лабораторных результатов общего анализа мочи продемонстрировало разную степень выраженности признаков токсического воздействия артикаина гидрохлорида в зависимости от его концентрации. При

концентрации 50 мг/м<sup>3</sup> отмечались наиболее выраженные признаки ( $p < 0,05$ ), свидетельствующие о нефротоксичности субстанции, в том числе появление лейкоцитов и эритроцитов в моче, снижение клиренса креатинина. В опытной группе 2 при экспозиции животных на уровне 10 мг/м<sup>3</sup> патологические изменения в анализе мочи, которые могли бы вызывать функциональные нарушения, не были установлены, можно отметить лишь умеренное повышение рН мочи на 8 % при  $p < 0,05$ .

Наличие данных о концентрации мочевины и креатинина как в моче, так и сыворотке позволило исследовать потенциальное токсическое воздействие субстанции на функцию почек. Изменения биохимических показателей, характеризующих нарушение фильтрационной функции почек, представлены на рис. 2 и 3.

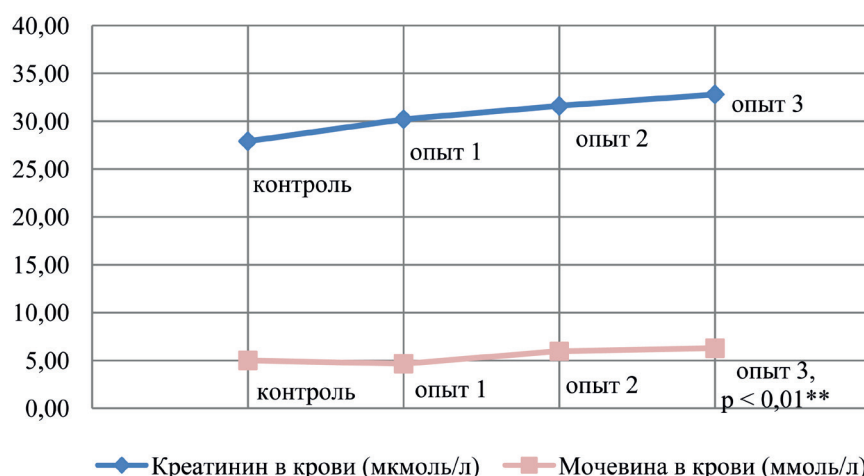


Рис. 2. Содержание креатинина и мочевины в крови экспонированных лабораторных животных (медианные значения)

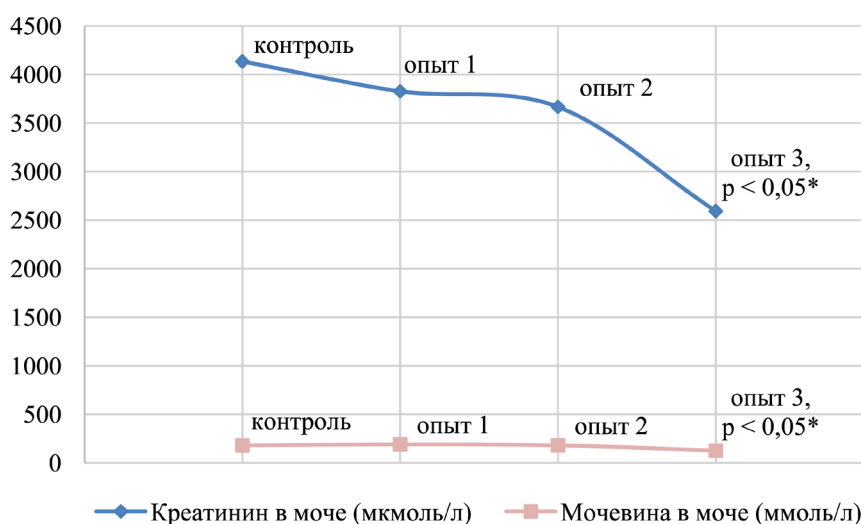


Рис. 3. Содержание креатинина и мочевины в моче экспонированных лабораторных животных (медианные значения)

Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается уменьшением концентрации креатинина и мочевины в моче на фоне их повышения в крови. Клиренс креатинина, интегрального маркера функционального состояния почек, демонстрирует тенденцию к дозозависимому снижению – на 41,4 % в группе 3 и на 7 % в группе 2, достигая статистически значимого отклонения от контроля при максимальной концентрации артикаина 50 мг/м<sup>3</sup>.

**Заключение.** Обобщение данных модельного хронического эксперимента позволило установить, что ингаляционное дозозависимое поступление фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид в организм лабораторных животных характеризовалось дозозависимыми полипатогенетическими общетоксическими эффектами, которые проявились изменениями общей массы тела и весовых

коэффициентов массы внутренних органов, функционального состояния нервной системы, показателей периферической крови, нарушениями обмена липидов, функций печени и почек.

Токсические эффекты наиболее выражены при воздействии максимальной концентрации 50 мг/м<sup>3</sup>. Концентрация артикаина гидрохлорида 10 мг/м<sup>3</sup> определена как порог хронического общетоксического воздействия. При данной концентрации за время экспозиции субстанции у подопытных животных установлены значимые отклонения по сравнению с интактными по таким показателям, как масса тела, весовые коэффициенты печени и органокомплекса сердце-легкие-трахея, СПП, водородный показатель мочи. Концентрация 2 мг/м<sup>3</sup> принята за практически недействующий уровень экспозиции.

### Список цитированных источников

1. Формирование и современные тенденции фармацевтического производства / Р.А. Шатворян, В.Г. Абрамян // Шестнадцатая годовая научная конференция : сб. науч. Ст., ГОУ ВПО Российско-Армянский (Славянский) университет, 2024. – Т. 2. – С. 307–311.
2. О работе системы здравоохранения Республики Беларусь в 2024 году // М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – URL: <https://minzdrav.gov.by/ru/novoe-na-sayte/o-rabote-sistemy-zdravookhraneniya-respubliki-belarus-v-2024-godu> (дата обращения: 13.05.2025).
3. Факторы производственной деятельности, влияющие на условия труда фармацевтических работников / Д. М. Джангозина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2009. – №. 3. – С. 31–33.
4. Арабей, С.В. Профессиональный риск и состояние здоровья работников цеха таблетирования и фасовки лекарственных средств / С. В. Арабей, А. В. Гиндюк // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2022. – Т. 21, №. 5. – С. 96–101.
5. Василькевич, В.М. О результатах первичной токсикологической оценки фармацевтической субстанции артикаина гидрохлорид / В. М. Василькевич, А. А. Евтерева, Е. В. Чернышова // Вестн. Витебского гос. мед. ун-та. – 2024. – Т. 23, №. 2. – С. 59–68.
6. Интраназальное введение лекарственных средств лабораторным животным / А. Е. Кательникова [и др.] // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – №. 2. – С. 9.
7. Султанова, К. Т. Некоторые видовые особенности анатомии гепатобилиарной системы и состава желчи у лабораторных животных / К. Т. Султанова, М. В. Мирошников, К. Л. Крышень // Лабораторные животные для научных исследований. – 2023. – Т. 6, № 3. – С. 93–99.

### EFFECTS OF TOXIC EXPOSURE TO THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE ARTICAINE HYDROCHLORIDE IN A CHRONIC IN VIVO EXPERIMENT

Evtereva A.A., Vasilkevich V.M., Buynitskaya A.V.

*State institution «Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health», Minsk, Republic of Belarus*

Chronic inhalation exposure of the pharmaceutical substance articaïne hydrochloride in three different concentrations of 50, 10 and 2 mg/m<sup>3</sup> was modeled in an experiment on white rats. Under the indicated experimental conditions the substance had dose-dependent toxic action, which was manifested in laboratory animals by integral signs of intoxication, functional disturbance of the nervous system, liver and kidney dysfunction. Experimentally obtained results allowed to substantiate the threshold of harmful chronic action and characteristic critical toxic effects.

**Keywords:** articaïne hydrochloride; inhalation exposure; chronic experiment; hygienic standardization; working zone air.