

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛУЛЕТАЛЬНОЙ ДОЗЫ  
ГИДРОХЛОРТИАЗИДА В ЭКСПЕРИМЕНТАХ *IN VIVO***

Гидрохлортиазид (ГХ) является лекарственной субстанцией, на основе которой производятся диуретические препараты [1]. Было показано, что при превышении концентрации этого вещества в воздухе рабочей зоны фармацевтического предприятия у работников повышается риск возникновения немеланомного рака кожи и плоскоклеточной карциномы [2]. В связи с этим, установление предельно допустимой концентрации вещества в воздухе рабочей зоны является актуальной задачей. Первым этапом для его расчета является установление полулетальной дозы этого вещества для животных.

Цель данного исследования – определение полулетальной дозы гидрохлортиазид в экспериментах *in vivo* на крысах. В ходе исследования было сформировано 4 экспериментальные группы крыс по 5 особей обоего пола в каждой. Животным вводили гидрохлортиазид в концентрациях 1500, 2250, 3000, 3750 мг/кг. Для удобства введения готовили 20% суспензию субстанции ГХ.

В качестве среды для равномерного распределения ГХ использовали 1,0% водный крахмальный гель. Приготовление суспензии осуществляли при постоянном перемешивании на магнитной мешалке и подогреве до 37°C. Перед введением животным суспензию охлаждали до комнатной температуры. Введение субстанции ГХ осуществляли однократно, перорально с помощью атравматического зонда. При этом осуществляли запись времени введения, чтобы точно определить развитие параметров интоксикации.

Введение субстанции в дозе 3000 мг/кг вызывало пассивную двигательную активность самцов и самок крыс в первые 30 минут после введения, в последующие 4 часа наблюдений двигательная активность животных оставалась замедленной. При введении субстанции ГХ самцам и самкам в дозе 3750 мг/кг регистрировали пассивную двигательную активность животных на протяжении 4 часов наблюдений. Однократное введение субстанции ГХ в дозе 3000 мг/кг вызывало гибель самцов и самок на первые сутки после введения субстанции. В серии животных, получавших субстанцию ГХ в дозе 3750 мг/кг, регистрировали гибель части самцов и самок через 4 часа и 1 сутки наблюдений. На основании полученных данных о смертности крыс обоих полов в соответствии с [3] была рассчитана полулетальная доза ГХ (LD<sub>50</sub>, мг/кг), вызывающая гибель половины особей испытываемой группы.

Для расчета использовали пробит-анализ. Каждому соотношению «умершие особи/участвующие особи» присваивался соответствующий коэффициент. Строили градуировочный график зависимости дозы от отклика (коэффициента) с использованием программы MS Excel. По полученному графику находили полулетальную дозу. Пробит-коэффициент для полулетальной дозы равнялся 5.

В результате была рассчитана полулетальная доза гидрохлортиазид (LD<sub>50</sub>), которая для самцов составила 3651 мг/кг, а для крыс-самок – 3163 мг/кг, что позволяет отнести данное вещество к V классу токсичности (практически нетоксично). Полученные данные являются основой для расчёта ПДК гидрохлортиазид в воздухе рабочей зоны.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. ТКП 125-2008 «Надлежащая лабораторная практика» – МЗ Республики Беларусь, Минск, 2008 – 35 с.
2. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark / S.A. Pedersen [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology, –2018, Vol. 78 (4), P. 673–681.
3. Руководство по доклиническому изучению лекарственных средств / под общей редакцией Миронова А.Н. – М.: “Гриф и К”, 2012. – 944 с.