



А.І. Березнякова, С.І. Крижна, О.Ф. Тацький, Е.Л. Торянік

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ХІНОБОЛІНУ

Національний фармацевтичний університет, м.Харків

Ключові слова: анаболічна дія, хіноболін, хінолон-карбонові кислоти

В роботі представлений розрахунок гострої токсичності при внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому введенні щурів і мишам. Встановлена ефективна доза субстанції. За класифікацією Сидорова К.К. хіноболін належить до практично нетоксичних речовин.

Сьогодні відома достатня велика кількість препаратів, які проявляють анаболічну дію [1,5]. Це зумовлено тим, що порушення в білковому обміні мають велике значення в патогенезі самих різних захворювань. Більш того, у вітчизняній номенклатурі лікарських засобів відсутні препарати, крім оротату калію, які мали би анаболічний ефект та позбавлені андрогенної активності. У зв'язку з цим, пошук нових речовин з таким видом дії продовжувати цікавити вчених [1,2].

В скринінгових дослідженнях з пошуку речовин, що проявляють анаболічну дію (субстанції були надані кафедрою фармацевтичної хімії НФаУ, професором І.В. Українцем), нами виявлено амід хінолон-карбонової кислоти, умовно названий "хіноболін", який за анаболічним ефектом перевищує оротат калію та, також як і оротат калію, не проявляє андрогенної активності. Скринінг проводили в дозах $ED_{50} = 28$ мг/кг оротату калію.

Мета роботи – визначення гострої токсичності та ефективної дози хіноболіну.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гостру токсичність вивчали на двох видах тварин: нелінійних білих мишах масою 18,0-20,0 г та щурах масою 170,0-180,0 г при внутрішньоочеревинному та внутрішньошлунковому введенні. На мишах було поставлено 6 серій дослідів на 72 тваринах, на щурах – також 6 серій дослідів на такій ж кількості тварин. Досліджувану субстанцію вводили тваринам дрібно, протягом 26 годин. Розрахунок токсичності проводили за методом Б.М. Штабського зі співавт. [3].

Ефективну дозу хіноболіну визначали за максимальним збільшенням маси *m. levator ani* в перерахунку на 100 г маси тіла у вихолощених щуренятах-самцях масою 50,0-60,0 г. Субстанцію вводили внутрішньошлунково (шлях введення, який буде рекомендований в клініці) протягом тижня в дозах 18, 28, 38, 48 і 58 мг/кг маси (دوزи підібрані виходячи з ED_{50} оротату калію – 28 мг/кг). Розрахунок ефективної дози також проведений за Б.М. Штабським зі співавт. [3].

Протягом експерименту з тваринами поводитися згідно Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для

експериментів і інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Ст'юдента [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених експериментів наведені в табл. 1-3. Вони свідчать про те, що гостра токсичність хіноболіну при внутрішньошлунковому введенні (табл.1) у щурів дорівнює 7440 ± 453 мг/кг, у мишей – 8410 ± 367 мг/кг. При внутрішньоочеревинному введенні (табл.2) у щурів – 6320 ± 471 мг/кг, у мишей – 7120 ± 523 мг/кг. За класифікацією К.К.Сидорова [4], хіноболін можна віднести до практично нетоксичних сполук. Розрахунок ефективної дози (табл.3) показав, що ED_{50} хіноболіну = 42 мг/кг. Ця доза викликає збільшення *m. levator ani* на 50% в порівнянні з контролем.

Таким чином, хіноболін в 1,43 рази менш токсичний оротату калію [2] та перевищує останній в 1,3 рази за широтою терапевтичної дії.

ВИСНОВКИ

Висока специфічна активність, низька токсичність, більша широта терапевтичної дії та відсутність андрогенної активності дозволяє рекомендувати хіноболін для подальшого доклінічного вивчення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Малоштан Л.Н., Шаталова О.М., Еременко Р.Ф. Изучение анаболического действия некоторых представителей семейства бобовых // Запорожский медицинский журнал.-2008.-№6(45).-С.143-145.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е изд., перераб. испр. и доп.-М.: ООО "Издательство Новая волна".-2007.-1200с.: ил.
3. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии.-М., 2000.-С.318-320.
4. Сидоров К.К. О классификации токсических ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых пром. веществ.-М., 1979, №3.-С.47-51.
5. Тищенко І.Ю. Анаболічна дія комплексу біологічно активних речовин *Paliurus spina-christi* // Вісник фармації.-2006.-№2(46).-С.74-77.
6. Штабский Б.М., Гжеготский М.Ч., Гжеготский М.Р. и др.. К методике определения среднесмертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. 1980.-№1.-С.49-51.

Таблиця 1

Визначення гострої токсичності хіноболіну на

Серія	Доза, мг/кг		Кількість тварин				% летальності	
			загинуло		вижило		в/б	per os
	в/б	per os	в/б	per os	в/б	per os		
I	3000	4000	0	0	6	6	0	0
II	4000	5000	1	1	5	5	16,6	16,6
III	5000	6000	1	1	5	5	16,6	16,6
IV	6000	7000	2	2	4	4	33,6	33,6
V	7000	8000	5	4	1	2	83,3	66,6
VI	8000	9000	6	6	0	0	100,0	100,0

Примітка: n = 6 в кожній серії експерименту.

Таблиця 2

Визначення гострої токсичності хіноболіну на мишах при внутрішньоочеревинному введенні

Серія	Доза, мг/кг		Кількість тварин				% летальності	
			загинуло		вижило		в/б	per os
	в/б	per os	в/б	per os	в/б	per os		
I	3000	4000	0	0	6	6	0	0
II	4000	5000	0	0	6	6	0	0
III	5000	6000	1	1	5	5	16,6	16,6
IV	6000	7000	2	2	4	4	33,3	33,3
V	7000	8000	3	4	3	2	49,95	66,6
VI	8000	9000	6	6	0	0	100,0	100,0

Примітка: n = 6 в кожній серії експерименту.

Таблиця 3

Визначення ефективної дози хіноболіну на щуренятах при пероральному введенні

Умови дослідження	Доза, мг/кг	Вага, мг/100 г маси	Вага, %	Анаболічна активність, %	DE ₅₀
Гонадоектомія (контроль)	-	18,4±0,70	100	-	-
Гонадоектомія + хіноболін	18	20,6±0,80**	112±4,2	12	-
	28	22,1±0,50*	120±3,8	20	-
	38	27,0±0,70*	147±5,1	47	42±3,2
	48	28,7±0,70*	156±4,9	56	-
	58	26,1±0,40*	142±4,1	42	-

Примітки: n = 6 в кожній групі експерименту;
* - p < 0,05 по відношенню до контролю; ** - p > 0,05 по відношенню до контролю

Надійшла 15.01.2008р.

А.И.Березнякова, С.И.Крыжная, А.Ф.Тацкий, Э.Л.Торяник

Определение острой токсичности и эффективной дозы хиноболлина

В работе представлен расчет острой токсичности хиноболлина при внутрибрюшинном и внутрижелудочном введении крысам и мышам. Установлена эффективная доза субстанции. По классификации Сидорова К.К. хиноболлин относится к практически нетоксичным веществам.

Ключевые слова: анаболическое действия, хиноболлин, хинолон-карбоновые кислоты

A.I.Bereznyakova, S.I.Kryzhnaya, A.F.Tatskij, E.L.Toryanik

Definition of sharp toxicity and effective doze hinoboline

In work calculation of sharp toxicity of hinoboline at intraperitoneus and intragastric introduction is presented to rats and mice. The effective doze of a substance is installed. On Sidorov's K.K. classification hinoboline concerns to practically nontoxical substances.

Key words: anabolic actions, hinoboline, hinolon-karbonic acids

Відомості про авторів:

Березнякова А.І., д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної фізіології НФаУ;

Крижна С.І., к.мед.н., доцент кафедри патологічної фізіології НФаУ;

Тацький О.Ф., аспірант кафедри патологічної фізіології НФаУ;

Торянік Е.Л., к.мед.н., доцент кафедри лабораторної діагностики НФаУ.

Адреса для листування:

Тацький О.Ф., 61002, м.Харків, вул.Мельникова, 12, кафедра патологічної фізіології НФаУ. Тел.: (057) 706-30-66.