



УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. Ю. Анісімов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт, О. Л. Тимчишин

ОЦІНКА ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЦЕТИЛПІРИДИНІЮ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

В. Ю. Анисимов, О. В. Продан, В. О. Гельмбольдт, О. Л. Тымчишин

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ ГЕКСАФТОРОСИЛИКАТА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

В работе исследованы токсикометрические характеристики цетилпиридиния гексафторосиликата в остром эксперименте при его пероральном введении крысам. Изучение острой токсичности проведено на 48 крысах линии Вистар массой 180–220 г обоего пола. Полученные данные показали, что по вариабельности смертельных доз цетилпиридиния гексафторосиликат можно отнести к соединениям, которые не имеют высокой потенциальной опасности возникновения и развития отравления. С этими данными в полной мере коррелируют и величины суммарного показателя токсичности. Расчетные показатели токсичности и опасности цетилпиридиния гексафторосиликата для человека показывают, что он не представляет собой особой опасности. Об этом свидетельствуют достаточно низкие значения среднесмертельной дозы, абсолютной токсичности, суммарного показателя токсичности и достаточно высокие значения зоны острого токсического действия цетилпиридиния гексафторосиликата при пероральном пути введения.

Ключевые слова: цетилпиридиния гексафторосиликат, острая токсичность, «ониевые» гексафторосиликаты.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan, V. O. Gelmboldt, O. L. Tymchyshyn

EVALUATION OF THE ACUTE TOXICITY OF CETYLPIRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Background. In order to expand the possibilities of using onium hexafluorosilicates as caries-preventive agents we carried out synthesis and studied structure of some properties of biologically active hexafluorosilicates with chlorhexidine, cetylpyridine and guanidine containing cations, which have antibacterial activity. Since the primary task in finding and developing new medicines is the study of the safety of biologically active substances in terms of its single or multiple injection, so the aim of this research was to study the characteristics of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicometry under acute experiment during its oral administration to rats.

Methods. The study of acute toxicity of cetylpyridinium hexafluorosilicate was conducted on 48 Wistar rats weighing 180–220 g for both sexes. The main criterion for quantitative characteristics of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicity was LD_{50} , which was determined using the method of least squares. In addition to comprehensive toxicometry estimation there were calculated the following indicators: $1/LD_{50}$ — absolute toxicity, LD_{84}/LD_{16} — lethal dose range (zone of acute toxic effects), $1/(LD_{50}-S)$ — the total index of toxicity and S — function of the angle of inclination (lethal doses variability). Extrapolation of toxicometry options per person was carried out using constant biological activity. Statistical analysis of the results was carried out using the program "StatPlus 2009" (the company Analyst-Soft, USA, 2009).

Results. The results of cetylpyridinium hexafluorosilicate toxicity under acute experiments show that cetylpyridinium hexafluorosilicate through the oral route of administration is referred to the class III toxicity (moderately toxic compounds). According to variability of lethal doses, cetylpyridinium hexafluorosilicate is referred to compounds having no high potential risk of poisoning and development. The estimated rates of toxicity and hazard of cetylpyridinium hexafluorosilicate show that it does not represent a special hazard to humans. These are relatively low medium lethal dose of absolute toxicity, total toxicity index and high indexes of acute toxic effects zone of cetylpyridinium hexafluorosilicate under the oral route of administration.

Conclusions. Thus, our results prove that cetylpyridinium hexafluorosilicate is a new derivative in the series of "onium" hexafluorosilicates — cetylpyridinium hexafluorosilicate under the oral route of administration is referred to the toxicity class III (moderately toxic compounds).

Key words: cetylpyridinium hexafluorosilicate, acute toxicity, "onium" hexafluorosilicates.



Вступ

Відомо, що карієс належить до найбільш розповсюджених захворювань, а для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань [1]. Останніми роками було показано, що гексафторосилікат амонію $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$ має низку переваг перед традиційними засобами фторидної терапії карієсу, але слабку бактерицидну активність [2–6]. З метою розширення можливостей використання «онієвих» гексафторосилікатів як карієспротекторних агентів нами був здійснений синтез, вивчена будова і деякі властивості гексафторосилікатів з біологічно активними катіонами хлоргексидину, полігексаметиленгуанідинію і цетилпіридинію [7; 8], що характеризуються антибактеріальною активністю. Серед сполук, що вивчаються, лідером виявився гексафторосилікат цетилпіридинію, що демонструє найвищі показники карієспротекторної активності [9]. Оскільки первинним завданням при пошуку та створенні нових лікарських засобів є вивчення нешкідливості самої біологічно активної речовини в умовах її одно- або багаторазового введення в організм [10], а у стоматологічній практиці цей шлях пероральний, то **метою** даного дослідження стало вивчення токсикометричних характеристик цетилпіридинію гексафторосилікату в гострому експерименті при його пероральному введенні щурам.

Матеріали та методи дослідження

Вивчення гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату проведено на 48 щурах лінії Вістар масою 180–220 г обох статей. Експериментальні дослідження виконані на тваринах, розведених у віварії ОНМедУ МОЗ України. Тварин утримували на стандартному водно-харчовому раціоні при

доступі до води та їжі *ad libitum*. Досліди проводилися відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [10], загальних етичних принципів експериментів на тваринах (ухвалено Першим національним конгресом з біоетики 20 вересня 2001 р., Київ, Україна).

Експеримент було організовано у два етапи: 1-й етап — «пристрілювальна» серія; 2-й етап — основна серія, де тварини були розділені на окремі групи ($n=6$). Для дослідження нешкідливості водний розчин цетилпіридинію гексафторосилікату вводили одноразово перорально (п/о) з дотриманням правил залежності його об'єму від шляху введення. Розчин цетилпіридинію гексафторосилікату вводили за допомогою спеціальної голки-насадки з оливою.

Основним критерієм кількісної характеристики токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату була LD_{50} , яка визначалася з використанням методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В. В. Прозоровським [11]. Крім того, для всебічної токсикометричної оцінки БАР були розраховані такі показники небезпеки: $1/\text{LD}_{50}$ — обернена величина середньосмертельної дози (абсолютна токсичність), $\text{LD}_{84}/\text{LD}_{16}$ — діапазон смертельних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(\text{LD}_{50} - S)$ — сумарний показник токсичності та S-функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз) за формулою:

$$S = (\text{LD}_{84}/\text{LD}_{50} + \text{LD}_{50}/\text{LD}_{16}) / 2.$$

Екстраполяцію токсикометричних параметрів на людину здійснювали методом [12] з використанням констант біологічної активності. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням програми "StatPlus 2009" (компанія AnalystSoft, США, 2009).

Результати дослідження та їх обговорення

Для визначення летального ефекту у 100 % випадків або його відсутності спочатку було проведено орієнтовну «пристрілювальну» серію дослідів при однократному введенні цетилпіридинію гексафторосилікату різними дозами. За результатами «пристрілювальної» серії досліджень був зроблений висновок про нижні (0 % летальності) та верхні (100 % летальності) межі, у яких знаходиться LD_{50} . Вони становили 150–250 мг/кг.

Після «пристрілювальної» серії дослідів був проведений другий етап експерименту з визначенням гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів при п/о шляху його введення. Залежність загибелі тварин від дози цетилпіридинію гексафторосилікату відображено на рис. 1, а токсикометричні показники — у табл. 1.

Аналізуючи результати з вивчення токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів в умовах гострого експерименту, відповідно до класифікації К. К. Сидорова [13], мож-

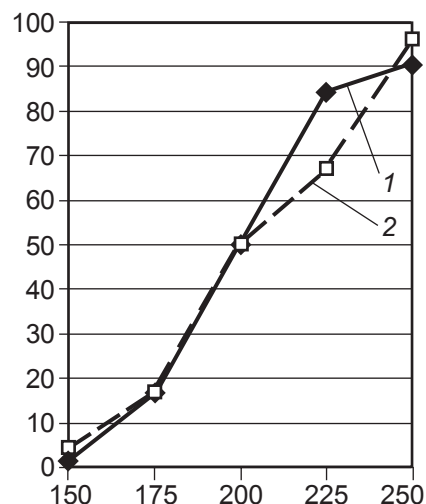


Рис. 1. Залежність між випробуваними дозами цетилпіридинію гексафторосилікату і летальним ефектом у щурів при пероральному введенні: 1 — пряма регресія; 2 — експериментальні точки



Таблиця 1

Гостра токсичність цетилпіридинію гексафторосилікату у щурів залежно від дози при пероральному шляху його введення, мг/кг

Показник	Параметри
ЛД ₅₀	204,43
Стандартна похибка ЛД ₅₀	10,51
Нижня межа ЛД ₅₀	182,27
Верхня межа ЛД ₅₀	226,60
ЛД ₁₀	164,03
ЛД ₁₆	172,91
ЛД ₈₄	235,93
ЛД ₁₀₀	251,71
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,0048
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,36
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,17
Сумарний показник токсичності	0,0049

Примітка. У табл. 1, 2: $p < 0,05$.

Таблиця 2

Параметри гострої токсичності цетилпіридинію гексафторосилікату для людини, мг/кг

Показник	Параметри
ЛД ₅₀	48,67
Стандартна похибка ЛД ₅₀	2,50
Нижня межа ЛД ₅₀	43,40
Верхня межа ЛД ₅₀	53,95
ЛД ₁₀	39,05
ЛД ₁₆	41,17
ЛД ₈₄	56,17
ЛД ₁₀₀	59,93
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,021
Зона гострої токсичної дії (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,36
Функція кута нахилу (варіабельність смертельних доз, S)	1,17
Сумарний показник токсичності	0,0012

на констатувати, що цетилпіридинію гексафторосилікат при п/о шляху введення належить до III класу токсичності (помірно токсичні сполуки).

За варіабельністю смертельних доз (функція кута нахилу, див. табл. 1) цетилпіридинію гексафторосилікат можна зарахувати до сполук, які не становлять високої потенційної небезпеки виникнення та

розвитку отруєння. З цими даними цілковито корелюють і величини сумарного показника токсичності.

Екстраполяція на людей параметрів гострої токсичності, одержаних на тваринах, представлена у табл. 2. Розрахункові показники токсичності та небезпеки цетилпіридинію гексафторосилікату показують, що він не становить особливої

небезпеки і для людини. Про це свідчать досить низькі значення середньосмертельної дози, абсолютної токсичності, сумарного показника токсичності та достатньо високі показники зони гострої токсичної дії цетилпіридинію гексафторосилікату при п/о шляху введення.

Висновки

Отримані нами результати вивчення нешкідливості цетилпіридинію гексафторосилікату на щурах свідчать про таке:

1. Нове похідне в ряду «онієвих» гексафторосилікатів — цетилпіридинію гексафторосилікат при пероральному шляху введення належить до III класу токсичності (помірно токсичні сполуки).

2. Достатньо низька токсичність цетилпіридинію гексафторосилікату підтверджує перспективність його скринінгового дослідження як потенційного лікарського засобу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Применение фторидов в стоматологии (медицинские и организационные аспекты)* / Л. Ю. Лошакова, В. М. Ивойлов, Г. Ф. Киселев [и др.]. — Кемерово: КемГМА, 2007. — 179 с.

2. *Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion* / T. Suge, A. Kawasaki, K. Ishikawa [et al.] // *Dent. Mater.* — 2008. — Vol. 24, № 2. — P. 192–198.

3. *Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentine caries* / S. Shibata, T. Suge, T. Kimura [et al.] // *Am. J. Dent.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 31–34.

4. *Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth* / Y. Hosoya, E. Watanabe, K. Tadokore [et al.] // *J. Oral Science.* — 2012. — Vol. 54, № 3. — P. 267–272.

5. *Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel* / Y. Hosoya, K. Tadokore, H. Otani [et al.] // *J. Oral Science.* — 2013. — Vol. 55, № 2. — P. 115–121.

6. *Suge T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel* / T. Suge, T. Matsuo // *Key.*



Eng. Mater. – 2013. – Vol. 529/530. – P. 526–530.

7. Gelmboldt V. O. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations / V. O. Gelmboldt, V. Yu. Anisimov, O. V. Prodan // News of Pharmacy. – 2014. – № 3 (79). – P. 42–45.

8. Gelmboldt V. O. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent / V. O. Gelmboldt, O. V. Prodan, V. Yu. Anisimov // Am. J. PharmTech. Res. – 2014. – Vol. 4, № 6. – P. 513–521.

9. Оцінка карієспрофілактичної ефективності «онієвих» гексафторосилікатів в експерименті / В. В. Лепський, В. Ю. Анисимов, О. В. Продан [и др.] // Вісник стоматології. – 2015. – № 2. – С. 10–13.

10. Доклинические исследования лекарственных средств : метод. рекомендации / под ред. чл.-корр. АМН Украины А. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2002. – 567 с.

11. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакология и токсикология. – 1962. – Т. 23, № 1. – С. 115–120.

12. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.

13. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К. К. Сидоров. – М. : Медицина, 1973. – Вып. 3. – 47 с.

REFERENCES

1. Loshakova L.Yu., Ivoylov V.M., Kiselyov G.F., Chernov S.V., Pylkov A.I., Troitska T.S. The use of fluorides in dentistry (medical and organizational aspects). Kemerovo, KemGMA, 2007. 179 p.

2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K., Matsuo T., Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008; 24 (2): 192–198.

3. Shibata S., Suge T., Kimura T., Ishikawa K., Matsuo T. Antibacterial activity of ammonium hexafluorosilicate solution with antimicrobial agents for the prevention of dentin caries. *Am. J. Dent.* 2012; 25 (1): 31–34.

4. Hosoya Y., Watanabe E., Tadokoro K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F.R. Effects of ammonium hexafluorosilicate application on demineralization enamel and dentin of primary teeth. *J. Oral Science.* 2012; 54 (3): 267–272.

5. Hosoya Y., Tadokoro K., Otani H., Hidaka K., Inoue T., Miyazaki M., Tay F. R. Effect of ammonium hexafluorosilicate application for arresting caries treatment on demineralized primary tooth enamel. *J. Oral Science.* 2013; 55 (2): 115–121.

6. Suge T., Matsuo T. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on crystallinity of hydroxyapatite powder and enamel. *Key. Eng. Mater.* 2013; 529–530: 526–530.

7. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu., Prodan O.V. Synthesis and characterization of cetylpyridinium hexafluorosilicate as new potential caries protecting agent. *Am. J. PharmTech. Res.* 2014; 4 (6): 513–521.

8. Gelmboldt V.O., Prodan O.V., Anisimov V.Yu. Hexafluorosilicates with antibacterial active guanidine containing cations. *News of Pharmacy* 2014; 3 (79): 42–45.

9. Lepskiy V.V., Anisimov V.Y., Prodan O.V., Gelmboldt V.O. Experimental evaluation of caries preventive efficiency “onium” hexafluorosilicates. *Visnyk stomatologiy.* 2015; 2: 10–13.

10. Stefanov A.V. (ed.) *Preclinical studies of drugs: Guidelines.* Kyiv, Avitsenna, 2002. 567 p.

11. Prozorovsky V. B. Using the method of least squares for probit-analysis of mortality curves. *Pharmakologiya i Toksikologiya.* 1962; 23 (1): 115–120.

12. Rybolovlev Yu.R., Rybolovlev R.S. Dosing agents for mammalian constant biological activity. *Zhurnal AN SSSR* 1979; 247 (6): 1513–1516.

13. Sidorov K. Toxicology of new industrial chemicals. Moscow, Medicine, 1973. 47 p.

Надійшла 12.10.2015

Рецензент д-р мед. наук

П. Б. Антоненко

УДК 616-056.257-089+615.874.2+615.241.24+577.125:57.044

А. Л. Загайко, Т. О. Брюханова

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МЕХАНІЗМІВ ЛІКУВАЛЬНОГО ВПЛИВУ НА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ШЛЯХОМ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ ОЖИРІННЯ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 616-056.257-089+615.874.2+615.241.24+577.125:57.044

А. Л. Загайко, Т. А. Брюханова

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУТЕМ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ОЖИРЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Целью работы было исследование механизмов терапевтического воздействия препарата на основе аффинно очищенных антител к эндоканнабиноидному рецептору CB-1 типа при экспериментальном метаболическом синдроме.

Использовали золотистых сирийских хомячков-самцов, у которых определяли маркеры углеводного, липидного видов обмена и содержание мочевой кислоты в сыворотке крови. Содержание животных на высококалорийной диете сопровождалось развитием синдрома иммунорезис-

