

М.Є. Березнякова, А.О. Нікітенко

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ І ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ХІНОЛІНЕТАНУ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: гостра токсичність, ефективна доза, хінолін етан, гіпоксія.**Ключевые слова:** острая токсичность, эффективная доза, хинолинэтан, гипоксия.**Key words:** acute toxicity, effective dose, hynolinaetan, hypoxia.

У роботі наведено визначення ефективної дози і гострої токсичності нового похідного хінолон-карбонових кислот, умовно названого хінолінетан. Ефективна доза хінолінетану складає 67,9 мг/кг маси тіла. Середньо-летальна доза хінолінетану на білих мишах при внутрішньоочеревинному введенні становить 1267±192 мг/кг. За токсичністю К.К.Сидорова, хінолінетан належить до відносно нешкідливих і практично нетоксичних речовин.

В работе представлено определение эффективной дозы и острой токсичности нового производного хинолон-карбоновых кислот, условно названного хинолинэтан. Эффективная доза хинолинэтана составляет 67,9 мг/кг массы тела. Среднесмертельная доза хинолинэтана в эксперименте на белых мышах при внутрибрюшинном введении равна 1267±192 мг/кг. По классификации К.К. Сидорова, хинолинэтан относится к относительно безопасным и практически нетоксичным веществам.

The work contains the definition of the effective dose and acute toxicity of the new derivative of the quinolone-carboxylic acids, conditionally named hynolinaetan. Effective dose of hynolinaetan amounts to 67,9 mg/kg of body weight. Middle-mortal dose of hynolinaetan for white mice by intraperitoneal introduction amounts to 1267±192 mg/kg. According to K.K. Sidorov classification hynolinaetan belongs to safe and practically nontoxic substances.

Ефективні лікарські засоби повинні мати не тільки фармакологічний ефект але й бути безпечними для здоров'я людини. Вивчення параметрів гострої токсичності дозволяє отримати необхідну інформацію між дозою та побічними ефектами, а також проводити порівняльну оцінку токсичності нових субстанцій з відомими та найбільш ефективними прототипами, які широко використовуються в клінічній практиці [1,3,5].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ – визначення гострої токсичності та ефективної дози сполуки, що проявляє антигіпоксичну дію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Середньосмертельну дозу хінолінетану визначали на нелінійних білих мишах вагою 20,0-22,0 г при внутрішньоочеревинному способі введення. Сполуку вводили в дозах 100, 1000, 1500, 2000, 2500 мг/кг.

Ефективну дозу визначали на експериментальній моделі гострої гіпоксії з гіперкопнією. Досліджувану субстанцію вводили мишам внутрішньоочеревинно в дозах 15, 20, 40, 80, 100 мг/кг за 30 хв. до початку експерименту. Миші контрольної групи отримували ізотонічний розчин NaCl у дозі 0,3 мл.

Середньосмертельну і середньоєфективну дози хінолінетану розраховували за методом Ст. Карбер 3.

Розрахунки $LD_{50}(ED_{50})$ проводили за формулою:

$LD_{50}(ED_{50}) = LD_{100}(ED_{100}) - \sum(zd) / n$, де $LD_{100}(ED_{100})$ доза, яка викликала загибель всіх дослідних тварин або викликала 100% ефект; z – середня величина між кількістю загиблих тварин, які проявили виразний антигіпоксичний ефект «сусідніх» груп; d – інтервал між дозами; n кількість груп тварин у досліді.

Стандартна похибка середньої величини $LD_{50}(ED_{50})$ роз-

раховувались за формулою Геддама:

$$SLD_{50}(ED_{50}) = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}}$$

де K – константа, яка при розрахунках за методом Кербера дорівнює 0,564; S – стандарт розподілу, який визначається за графіком; d – кількість груп тварин у досліді. Верхню та нижню довірчі меж LD_{50} та ED_{50} хінолінетану визначали за формулою $x - t \cdot S_x$ та $x + t \cdot S_x$ де t – величина, що залежить від n і знаходиться за таблицею (при $f = n - 1$, $n = 6$ і $p = 0,05$ $t = 2,45$).

Результати опрацювали за методами непараметричної статистики з використанням t -критерію Ст'юдента [4,6].

Утримання тварин і всі маніпуляції над ними проводили згідно із загальними принципами Європейської Конвенції із захисту хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та інших наукових цілей, яка схвалена Першим національним конгресом із білетики (Київ, 2001) і вимогам Закону України № 3447IV від 21.02.2006 р. «Про захист тварин від жорстокого поводження».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані нами дані свідчать про те, що середньоєфективна доза хінолінетану дорівнює – 67,9 мг/кг (табл. 1).

$$ED_{50} = ED_{100} - \frac{\sum(ZD)}{n} = 100 - \frac{192,5}{6} = 100 - 32,1 = 67,9 \text{ мг / кг}$$

Стандарт розподілення (S) з графіка:

$$S = \frac{ED_{24} - ED_{11}}{2} = \frac{96 - 20}{2} = \frac{76}{2} = 38 \text{ мг / кг}$$



Таблиця 2

Визначення LD50 хінолінетану на мишах за умов внутрішньочеревинного введення

	Досліджувані дози в мг/кг					
	100	500	1000	1500	2000	2500
Вижило	6	4	4	3	1	0
Загинуло	0	2	2	3	5	6
Z	0	1	2	2,5	4	5,5
d	100	400	500	500	500	500
Zd	0	400	1000	1250	2000	2750
Σ(Zd)	7400					

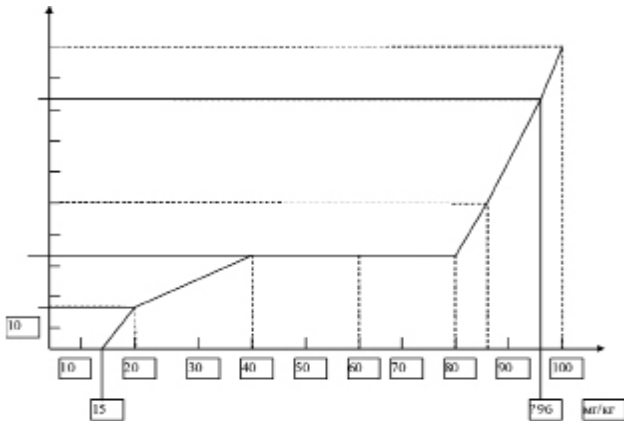


Рисунок. Графічне визначення ефективної дози хінолінетану.

Таблиця 1

Визначення ефективної дози хінолінетану

Показники	Досліджувані дози в мг/кг					
	15	20	40	60	80	100
К-ть тварин без ефекту	6	5	4	4	4	0
К-ть тварин з достовірним ефектом	0	1	2	2	2	6
Z	0,5	1,5	2	2	4	
d	5	20	20	20	20	
Zd	2,5	30	40	40	80	
Σ(Zd)	192,5					

За формулою Гедама:

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = \sqrt{\frac{0,564 \cdot 38 \cdot 17}{6}} = \sqrt{60,724} = \pm 7,79 \text{ мг/кг} \approx 7,8 \text{ мг/кг}$$

K – константа, $K = 0,564$;

d – середнє, $d = 17$.

При визначенні середньолетальної дози досліджуваної субстанції за умов внутрішньочеревинного введення нами встановлено, що максимальна толерантна доза хінолінетану дорівнює 1267 мг/кг. (табл. 2), [2].

D_{100} – доза хінолінетану, яка викликала загибель у всій групі тварин;

d – інтервал між двома суміжними дозами;

Z – середнє арифметичне із числа тварин, у яких спостерігали реакцію під впливом кожних двох суміжних доз;

$\Sigma(Z \cdot d)$ – сума середньоарифметичних чисел;

n – кількість піддослідних тварин в кожній групі.

$$SLD_{50} = \sqrt{\frac{0,564 \cdot 480 \cdot 813}{6}} = \pm 192, \text{ мг/кг}$$

Довірчі межі: 1459 1075

$$LD_{50} = 1267 \pm 192, \text{ мг/кг}$$

Аналізуючи отримані результати з використанням загальноживованої класифікації речовин за токсичністю К.К. Сидорова, можемо дійти висновку, що хінолінетан у досліді на білих мишах проявляє себе як речовина VI класу токсичності, тобто відносно нешкідлива [7].

ВИСНОВКИ

Ефективна доза хінолінетану складає 67,9 мг/кг.

Середньолетальна доза хінолінетану складає 1267 ± 192 мг/кг

ЛІТЕРАТУРА

1. *Боренбойм Г.М.* Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г.М. Боренбойм, А.Г. Маленков // М.: Наука – 1986 – 363 с.
2. *Березовская И.В.* Методология доклинического изучения безопасности дженериков / И.В. Березовская // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С.737.
3. *Коваленко В.М.* Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів/ В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг, // Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. За ред.: член-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С.74-97.
4. *Лапач С.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel/ С.Н. Лапач, А.В. Губенко, П.Н. Бабич // – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. *Серебровская Г.В.* Индивидуальные особенности реакций на гипоксию: современные взгляды на механизмы и прикладные аспекты / Г.В. Серебровская // Клінічна та експериментальна патологія. 2004. – Т.1, №2 – С. 91-93
6. *Сернов Л.Н., Гацура В.В.* Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура // – М.: Медицина, 2000. – С.117-320
7. *Сидоров К.К.* О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С.47-51

Відомості про авторів:

Березнякова Марина Євгенівна, д.мед.н., професор каф. клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Нікитенко Андрій Олександрович, аспірант каф. клінічної лабораторної діагностики НФаУ.

Адреса для листування:

Березнякова Марина Євгенівна, 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 12, кафедра клінічної лабораторної діагностики НФаУ, тел.: 057-706-30-66