

визначення o,p' -ДДД в 1 мл, зберігання, термін придатності). Для ідентифікації розчину було запропоновано специфічну реакцію на хлориди із застосуванням суміші для спікання, яку наведено у фармакопії Російської Федерації. Стерилізацію розчину запропоновано проводити в паровому стерилізаторі при температурі 121 °С протягом 15 хв. Перевірку придатності даного методу проводили мембранною фільтрацією з використанням спеціальних стерильних систем, яка показала, що за даних умов відбувається повна стерилізація розчину. Досліджена гостра токсичність розчину o,p' -ДДД для ін'єкцій і показано, що він є малотоксичним. Аномальна токсичність становить 50 мг o,p' -ДДД в 1 мл на одну мишу. Інші показники досліджувались згідно з вимогами ДФУ і є визначальними для сертифікації розчину.

Важливим етапом подальших досліджень буде експериментальне визначення хронічної токсичності розчину при повторних введеннях щурам протягом 14, 28 та 90 діб.

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНОСТІ ІНГІБИТОРА ФУНКЦІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ – РОЗЧИНУ ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ o,p' -ДДД (ХЛОДИТАНУ)

**Я.Г. Бальон, О.С. Коляса, В.В. Ховака,
О.В. Сімуров, О.І. Ковзун**

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України, м. Київ

З метою підвищення ефективності парентеральної форми o,p' -ДДД (хлодитану), зниженню його дозування та зменшення побічної дії розроблена розчинна форма препарату для внутрішньовенного введення. Одним із етапів впровадження даної форми в клінічну практику є дослідження її безпеки, зокрема гострої і хронічної токсичності.

Досліджувався 5% розчин o,p' -ДДД (хлодитану) в суміші розчинників (пропіленгліколь, спирт етиловий та N,N -диметилацетамід у співвідношенні 7:2:1). Гостра токсичність розчинної форми o,p' -ДДД та розчинників досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення, який найбільш наближений до внутрішньовенного його призначення. Тварини, взяті для дослідження, утримувались з урахуванням правил Європейської конвенції із захисту тварин, використовуваних з експериментальною та науковою метою. Тварини знаходились в контрольованих умовах виварію при температурі від 20 до 25 °С, вологості від 50 до 55%, на стандартному харчовому раціоні. Дослідження гострої токсичності проводилось в декілька етапів: на першому визначався діапазон середньосмертельних доз, а у наступні етапи отримувались точніші значення показників летальності. Розчин o,p' -ДДД вводився в наступних дозах: 1, 10, 100, 1000 мг/кг, тобто кожна наступна доза була більшою за попередню у 10 разів, а розчинник вводився у дозах 0,1, 10, 25 мл/кг. Доза 25 мг/кг розчинника була максимально допустимою, яку можна було ввести щурам внутрішньочеревно (із розрахунку 5 мл на щура). За станом щурів спостерігали протягом 2 тижнів.

Результати досліджень першого етапу: смерть щурів спостерігалась після введення розчину o,p' -ДДД у дозі 1000 мг/кг. У дозі 100 мг/кг розчин o,p' -ДДД не викликав загибелі тварин. Тобто, значення середньосмертельних доз знаходилося в межах від 100 мг/кг до 1000 мг/кг.

Після введення розчинника смерть щурів спостерігалась, коли він вводився у дозах 10 та 25 мл/кг. У дозі 1 мл/кг роз-

чинник не викликав загибелі щурів. Таким чином, значення середньосмертельних доз розчинника знаходилося в межах від 1 до 10 мл/кг. Спостережувана картина гострого отруєння розчинником, введеним у великих дозах, була наступною: спочатку загальне пригнічення, кволість, згодом – судоми, після яких тварина гинула. Смерть щурів спостерігалась протягом 30-60 хвилин після введення препарату.

Наступним етапом досліджень було визначення LD_{50} розчину o,p' -ДДД та розчинника у першому наближенні. Кожна випробувана доза як препарату, так і розчинника, вводилась внутрішньочеревно одній тварині. У ряду досліджуваних доз кожна наступна була більша за попередню у 1,5 рази. За LD_{50} (орієнтовну) приймалась найменша доза, яка викликала загибель тварин.

Найменшою дозою розчину o,p' -ДДД, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 510 мг/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчину o,p' -ДДД.

Найменшою дозою розчинника, яка викликала загибель щурів після внутрішньочеревного введення, була доза 10 мл/кг, яку можна прийняти за LD_{50} для розчинника.

Середньосмертельні дози розчину o,p' -ДДД значно перевищують звичайні терапевтичні дози препарату.

Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД відноситься до IV класу малотоксичних речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні знаходиться в межах від 101 до 1000 мг/кг маси тіла. Розчинник можна віднести до VI класу відносно нешкідливих речовин, в який входять сполуки, LD_{50} яких при внутрішньочеревному введенні більше 3000 мг/кг маси тіла.

Таким чином, за параметрами гострої токсичності досліджуванний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД обґрунтовано може вважатися малотоксичним і безпечним при терапевтичному застосуванні.

Хронічна токсичність препарату і розчинника також досліджувалась на самцях щурів лінії Вістар при внутрішньочеревному шляху введення і за попередніх умов. Протягом 14 днів тваринам вводили 0,2 мл розчину (терапевтична доза), а контрольним тваринам – фізіологічний розчин (0,2 мл). Впродовж 14 днів у щурів не спостерігалось явищ токсичності. Аналіз крові і сечі показав, що всі основні характеристики порівняно з контрольною групою були у нормі. Це теж підтверджує, що досліджуваний розчин для ін'єкцій o,p' -ДДД є безпечним для терапевтичного застосування. Дослідження хронічної токсичності препарату триває.

ДИСФУНКЦІЯ ЕНДОТЕЛІЯ У БОЛЬНИХ САХАРНИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПА І ДІАБЕТИЧЕСКОЮ КАРДИОМІОПАТІЄЮ

Ю.Б. Бельчина, Л.К. Соколова, Н.Д. Тронько

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко
НАМН України, г. Київ

Целью нашего исследования было изучение диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) и ее взаимосвязь с дисфункцией эндотелия у больных сахарным диабетом (СД) 1 типа.

Обследовано 45 пациентов СД 1 типа, средний возраст которых составил $30,1 \pm 1,3$ лет, с различной длительностью заболевания (средняя продолжительность заболевания СД $14,5 \pm 1,7$ года). Контрольная группа – 12 здоровых лиц (средний возраст $28,3 \pm 1,7$ лет). Для оценки функции ЛЖ всем больным проводилась доплер-эхокардиография. С целью изучения функции эндотелия определяли эндотелий-зави-