

## ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТАБЛЕТОК «ТІОТАРИН»

Св.М. Коваленко, С.Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

### Вступ

Відомо, що цукровий діабет (ЦД) вважається захворюванням невиліковним та складним, що супроводжується багатьма важкими ускладненнями. Власне, вся тяжкість ЦД і полягає в посилюючій дії цих ускладнень [2,8,10,11,12]. Ретінопатія, нефропатія, нейропатія, діабетична стопа, гангрена, ішемічна хвороба серця — це далеко не повний перелік страшних синдромів, об'єднаних під загальною назвою «діабетичні ускладнення». Саме вони приводять хворого ЦД в статус інваліда та провокують ранню смертність, яка має дуже високий відсоток серед смертельно небезпечних захворювань. Так у порівнянні з загальною популяцією, у хворих на ЦД II типу в три рази підвищена смертність від серцево-судинних захворювань, у шість разів частіше розвивається інфаркт міокарда, в двадцять п'ять разів збільшений ризик сліпоты, в чотири рази переважає імовірність летальних випадків через ниркову недостатність та в сорок разів зростає ризик ампутацій із приводу захворювань периферичних судин [8,12]. В той же час, існують достатньо результативні методи профілактики та лікування ускладнень ЦД, ефективність яких підтверджена масштабними клінічними дослідженнями [8, 10, 11, 12]. Основними підходами до терапії ускладнень ЦД є корекція гіперглікемії, дисліпідемії, поліпшення властивостей реології крові, нормалізація порушень обміну речовин та призначення препаратів, що володіють органопротекторними властивостями.

На сьогоднішній день, основна задача фармакотерапії діабетичних ускладнень, незважаючи на існуючий великий арсенал лікарських препаратів, ще залишається далекою від практичної реалізації. Тому, великий інтерес представляє розробка та впровадження нових ефективних та малотоксичних лікарських засобів, що поєднують у собі різні фармакологічні ефекти, які на фоні нормалізації вуглеводного обміну будуть впливати на різноманітні ускладнення ЦД. Вельми перспективними речовинами у створенні комбінованого лікарського засобу для профілактики та лікування діабетичних ускладнень є таурин та тіоктова кислота [3,4].

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

У попередніх дослідженнях, нами обґрунтовано склад та технологія нового лікарського препарату «Тіотарин» у формі таблеток, що містить 300 мг тіоктової кислоти та 250 мг таурину. [5,6,7].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота виконана у відповідності із планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету («Технологія одержання оригінальних та комбінованих фармацевтичних засобів у різних лікарських формах», номер державної реєстрації 0108U009174) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і АМН України.

**Мета роботи** - доклінічне вивчення гострої токсичності таблеток «Тіотарин».

### Матеріали та методи дослідження

Гостру токсичність «Тіотарину» визначали при внутрішньощипунковому введенні щурам подрібнених таблеток у вигляді водної суспензії. За станом тварин спостерігали протягом 2-х тижнів. ЛД<sub>50</sub> розраховували за методом Літчфілда-Вілкоксона з використанням пробіт-аналізу [1]. Досліди проведено на дорослих білих рандомбредних щурах обох статей відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2001). Протягом експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію на звичайному раціоні.

### Отримані результати та їх обговорення

При введенні препарату в дозі 9600 мг/кг та 4800 мг/кг 100 %-ва летальність реєструвалася протягом першої доби, переважно у перші 5-6 годин. Через 20-30 хв після введення препарату дещо знижувалася рухова активність тварин. У щурів спостерігався екзофтальм, що свідчить про підвищення внутрішньоочного тиску. Дані з визначення гострої токсичності таблеток «Тіотарин» наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

### Результати визначення гострої токсичності таблеток «Тіотарин»

Доза «Тіотарину», мг/кг	Доза «Тіотарину» у перерахунку на тіоктову кислоту, мг/кг	Загальна кількість тварин	Вижило	Загило	Летальність, %
960	400	3	3	0	0
1680	700	3	3	0	0
2400	1000	4	3	1	25
4800	2000	3	0	3	100
9600	4000	3	0	3	100

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Крім того, реєструвалися розлади з боку центральної нервової системи: клонічні та тонічні судоми, які призводили до загибелі тварин.

Введення препарату в дозі 2400 мг/кг призвело до загибелі однієї з чотирьох тварин (25%). «Тіотарин» в дозах 960 мг/кг та 1680 мг/кг майже не викликав змін у стані тварин, спостерігалось лише незначне зниження рухової активності протягом першої години після введення, що можна пояснити значним об'ємом введеної суспензії препарату. Змін у зовнішньому вигляді, стані шкірних покривів, слизових оболонок, динаміці маси тіла не відмічалось. ЛД<sub>50</sub> таблеток «Тіотарин» склала 3210 мг/кг.

Таким чином, за класифікацією Hodge H. C., Sterner J. H. таблетки «Тіотарин» можуть бути віднесені до IV класу токсичності – малотоксичні речовини. У перерахунку на тіоктову кислоту ЛД<sub>50</sub> досліджуваних таблеток становить 1338 мг/кг. Це фактично співпадає з літературними даними щодо токсичності останньої при внутрішньоплунковому введенні (ЛД<sub>50</sub>=1130 мг/кг) [9].

Отже, гостра токсичність досліджуваного препарату пов'язана переважно з ліпоєвою кислотою.

#### Висновки

1. Проведено дослідження гострої токсичності лікарського засобу «Тіотарин» у формі таблеток.
2. Експериментально встановлено, що таблетки «Тіотарин» відносяться до IV класу токсичності – малотоксичні речовини (LD<sub>50</sub>=3210 мг/кг).
3. Представлені результати свідчать про нешкідливість вивчаемого препарату та доцільність його застосування для профілактики та лікування діабетичних ускладнень.

#### Література

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Бельский. – [2-е изд.]. – Л.: Медгиз (Ленинградское отделение). – 1963. – 152 с.
2. Балаболкин М.И. Диабетология / М.И. Балаболкин. – М.: Медицина, 2000. – 672 с.
3. Коваленко Св.М. Актуальність створення сучасних препаратів для лікування і профілактики ускладнень цукрового діабету на основі таурину / Св.М. Коваленко // Український вісник психоневрології. – 2010. – Т.18, вип.2 (63). – С. 85-86.
4. Коваленко Св.М. Обґрунтування актуальності розробки комбінованих лікарських засобів на основі тіоктової кислоти / Св.М. Ко-

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

валенко // Мат. Всеукраїнської наукової конференції. – Харків: вид-во НФаУ, 2011. – С. 203.

5. Коваленко Св.М. Розробка складу комплексного лікарського препарату у формі таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св. М.Коваленко // Міжнародна конференція студентів та молодих вчених «Молодь – медицині майбутнього». – Одеса, 2012. – С. 80-81.

6. Коваленко Св.М. Вибір допоміжних речовин при створенні комбінованих таблеток для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип.1 (109). – С. 333-340.

7. Коваленко Св.М. Дослідження деяких властивостей субстанцій таурину та тіоктової кислоти з метою створення комбінованого препарату для лікування діабетичних ускладнень / Св.М. Коваленко // «Актуальні питання медичної науки та практики». – Запоріжжя, 2012. – № 2 (9). – С. 33-36.

8. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу: монографія / В.П. Черних, Л.М. Малоштан, Н.І. Горбенко [та інш.]. – Харків: Буркун і К, 2010. – 205 с.

9. Stephanie D. Wollin. *α-Lipoic Acid and Cardiovascular Disease* / Stephanie D. Wollin, Peter J. H. Jones // J. Nutr. – 2003. – Vol. 1, № 11. – P. 3327-3330.

10. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, Suppl. 1. – P. 12-54.

11. Huizinga M. Weight-loss pharmacotherapy: a brief review / M. Huizinga // Clinical Diabetes. – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 135-140.

12. Zimmet P. Global and societal implications of the diabetes epidemic / P. Zimmet, K.G. Alberty, J. Shaw // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 782-787.

#### Резюме

**Коваленко Св.М., Штриголь С.Ю.** Вивчення гострої токсичності таблеток «Тіотарин».

У статті представлені результати вивчення гострої токсичності таблеток «Тіотарин». За даними дослідження гостра токсичність ЛД<sub>50</sub> препарату складає 3210 мг/кг, що свідчить про його належність до IV класу токсичності – «малотоксичні речовини».

**Ключові слова:** цукровий діабет, тіоктова кислота, таурин, діабетичні ускладнення, гостра токсичність.

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

Коваленко Св.Н., Штриголь С.Ю. *Изучение острой токсичности таблеток «Тиотарин».*

В статье представлены результаты изучения острой токсичности таблеток «Тиотарин». По данным исследования острая токсичность ЛД<sub>50</sub> препарата составляет 3210 мг/кг, что свидетельствует о его принадлежности к IV классу токсичности – «малотоксичные вещества».

**Ключевые слова:** сахарный диабет, тиоктовая кислота, таурин, диабетические осложнения, острая токсичность.

### Summary

Kovalenko Sv.N, Shtrygol S.Y. *Study of acute toxicity tablets «Tiotarin».*

The paper presents the results of a study of acute toxicity tablets «Tiotarin.» According to research LD50 acute toxicity of the drug is 3210 mg / kg, indicating that it belongs to toxicity class IV - «low-toxicity substance».

**Key words:** Sugar diabetes, thioctic acid, taurine, diabetic complications, sharp toxicness.

*Рецензент: д.фарм.н., проф. О.П. Гудзенко*

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИПСИХОТИЧНОЇ ТА ПСИХОСТИМУЛЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ АМОНІЄВИХ СОЛЕЙ 3-МЕТИЛ-7- $\beta$ -МЕТОКСІЕТИЛ-КСАНТИНІЛ-8-ТІОАЦЕТАТ ПІПЕРИДИНІЮ

В.І. Корнієнко, В.В. Шикова, Б.А. Самура,

М.І. Романенко, О.А. Мартинюк

*Харківська державна зооветеринарна академія*

*Національний фармацевтичний університет (Харків)*

### Вступ

В другій половині XX сторіччя в медичну практику були впроваджені антипсихотичні лікарські засоби, які призвели революцію в лікуванні різнома-нітних неврологічних порушень психомоторного збудження у хворих на шизофренію, а також хронічні параноїдні і галюцінаторно-параноїдні стани, психотичні розлади і неврози, які супроводжуються ажіотажними розладами нервової системи [15]. Признаки збудження чи пригнічення центральної нервової системи у хворого, порушення уваги і розумової працездатності сприяють проявленню психічних хвороб. Антипсихотичні препарати здатні проявляти заспокійливу, протиблювотну дію, зменшують афективну напругу, почуття страху, агресивності, посилюють дію снодійних, наркотиків, анальгетиків та інші [1, 4, 5].

Антипсихотична дія лікарських препаратів пов'язана з нейрохімічними механізмами: пригніченням хеморецепторної пускової зони продовгуватого мозку, центральної і периферичної антиадренергічної активності, препарати можуть блокувати серотонінові та дофамінові D<sub>2</sub>-рецептори. Встановлено, що відсутність A<sub>1</sub>-підтипу центральних рецепторів аденозину посилює агресивність мишей, викликає нейропротекторний ефект у новонароджених тварин та призводить до підвищення больової чутливості, а відсутність A<sub>2A</sub>-рецепторів супроводжується нейропротекторним ефектом [7, 10].

Встановлено, що антагоністи рецепторів A<sub>2A</sub>-підтипу викликають позитивний ефект при локомоторних порушеннях, в тому числі і при експериментальному паркінсонізмі [11, 12]. Позначено зниження нейротоксичності вуглекислого газу у мишей з дефіци-

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії