

В.Д. Лукьянчук, проф., А.А. Высоцкий, Д.С.Кравец, к.м.н.

ТОКСИКОМЕТРИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ОК-3

Луганский государственный медицинский университет

В последние годы в Украине, как и во всем мире, отмечается значительное увеличение травматизма на производстве, транспорте, а также связанного с военными действиями и стихийными бедствиями. Одной из наиболее сложных разновидностей травматической болезни является черепно-мозговая травма (ЧМТ) [8-10].

К сожалению, на сегодняшний день большинство лекарственных средств, применяемых для лечения ЧМТ, не отвечает в полной мере требованиям клиники, особенно на догоспитальном этапе оказания помощи. Исходя из этого, поиск и разработка средств фармакокоррекции ЧМТ среди впервые синтезированных соединений, обладающих не только высокой церебропротекторной эффективностью, но и безопасностью в токсикологическом отношении является актуальным направлением фармакологии.

Скрининговыми исследованиями, проведенными нами ранее, установлена высокая церебропротекторная активность координационного соединения на основе германия с никотиновой и винной кислотами (лабораторный шифром ОК-3).

Учитывая, что процесс создания оригинальных лекарств не представляется возможным без детального изучения на доклиническом этапе их токсических эффектов [2, 3], целью настоящей работы было токсикометрическое исследование ОК-3 в условиях его внутрибрюшинного введения белым крысам.

Материалы и методы исследования.

Опыты проведены на 24 белых нелинейных крысах. Германийорганическое соединение вводили внут-

рибрюшинно в виде 4 % водного раствора в различных дозах. Параметры острой токсичности (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} и LD_{99}) ОК-3 определяли методом пробит-анализа [5]. Линеаризацию полученных данных проводили методом наименьших квадратов [1]. Для всесторонней токсикометрической оценки изучаемого соединения рассчитывали следующие показатели опасности: величина, обратная среднесмертельной дозе (абсолютная токсичность) — $1/LD_{50}$, диапазон смертельных доз (зона острого токсического

действия) — LD_{84}/LD_{16} , функция угла наклона (вариабельность смертельных доз) — S , суммарный показатель токсичности — $1/(LD_{50} \cdot S)$, тангенс угла наклона кривой летальности — $\text{tg } \alpha$, а также интегральный показатель токсичности — $1/LD_{50} \cdot \text{tg } \alpha$. Экстраполяцию параметров токсичности на человека проводили методом [6] с использованием констант биологической активности.

Результаты и их обсуждение.

На основании полученных в токсикометрическом эксперименте данных о гибели животных в зависимости от величины внутрибрюшинно вводимых доз ОК-3 построена кривая летальности в координатах "Пробиты — доза (мг/кг)", представленная на рис. 1. Полученные при этом данные легли в основу вычисления основных параметров токсичности (LD_{16} , LD_{50} , LD_{84} , LD_{99}), которые представлены в табл. 1, а для большей наглядности зависимости величин параметров токсичности ОК-3 от его дозы построена соответствующая кривая (рис. 2).

Согласно классификации [7], ОК-3 относится к IV классу токсич-

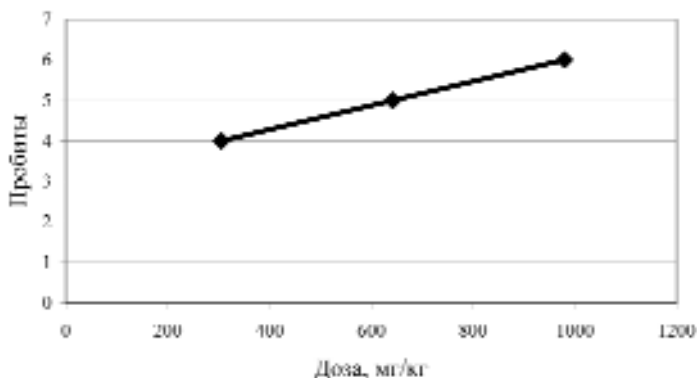


Рис. 1. Кривая летальности белых крыс в условиях однократного интраперитонеального введения ОК-3.

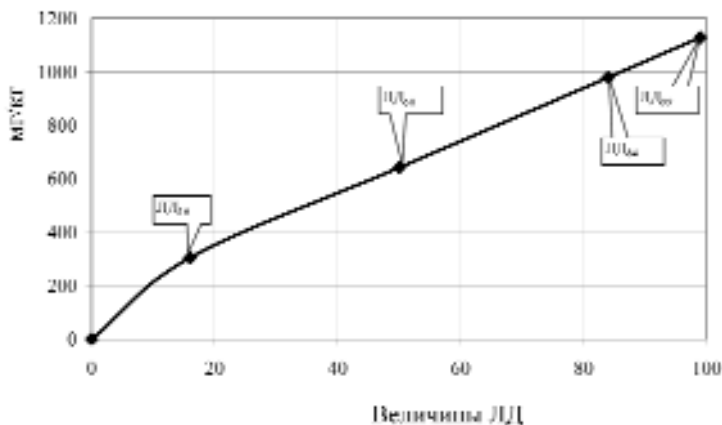


Рис. 2. Графическое изображение параметров токсичности ОК-3.

ности, т.е. к "малотоксичным" веществам.

Сравнительная оценка параметров токсичности показала значительный разрыв между изучаемыми величинами смертельных доз, характеризующими токсикометрические показатели, что наглядно представлено на рис. 2. Это указывает на то, что зона токсического действия ОК-3 имеет весьма значительную широту.

Результаты определения параметров острой токсичности позволяют уже на первом этапе исследований отметить, что изучаемое соединение является относительно безвредным. Кроме того, определение параметров острой токсичности ОК-3 дает возможность получить необходимую информацию о соотношении "риск — польза" при его медицинском применении, а также о возможности развития побочных эффектов.

Степень опасности ксенобиотиков нельзя оценить лишь на основании величины их среднесмертельной дозы или концентрации. Для этого существует ряд количественных параметров, позволяющих в достаточной степени охарактеризовать соединение с точки зрения степени его потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления [4], которые представлены в табл. 2.

По вариабельности смертельных доз (функция угла наклона), которая составляет около 2, ОК-3 можно отнести к веществам, не представляющим высокой потенциальной и реальной опасности возникновения и развития смертельного отравления [7]. С этими данными в полной мере коррелируют и величины суммарного и интегрального показателей токсичности.

Рассчитанные параметры потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления ОК-3 при однократном внутрибрюшинном введении белым крысам позволяют считать его относительно безвредным и безопасным в токсикологическом отношении для теплокровных животных.

Степень токсичности и опасности ОК-3 для человека устанавливали по константам биологической активности [6]. Полученные результаты (табл. 3 и 4) показывают, что изучаемый церебропротектор также не

Таблица 1
Параметры острой токсичности (мг/кг) ОК-3 для белых крыс при однократном интраперитонеальном введении

Статистические показатели	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
M±m	304,99 24,49	642,37 51,58	979,76 78,67	1128,60 90,63

Таблица 2
Параметры, характеризующие степень потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления ОК-3

Статистический показатель	1/LD ₅₀	LD ₈₄ /LD ₁₆	S	1/LD ₅₀ ·S	tg α	1/ LD ₅₀ ·tg α
M±m	1,50 · 10 ⁻³ 0,1 · 10 ⁻³	3,21 0,26	1,82 0,11	8,58 · 10 ⁻⁴ 0,61 · 10 ⁻⁴	0,10 0,006	1,50 · 10 ⁻⁴ 0,12 · 10 ⁻⁴

Таблица 3
Параметры токсичности (мг/кг) ОК-3 для человека, полученные методом экстраполяции экспериментальных данных

Статистические показатели	LD ₁₆	LD ₅₀	LD ₈₄	LD ₉₉
M±m	22,67 1,83	47,91 3,85	73,08 5,87	84,18 6,76

Таблица 4
Параметры опасности ОК-3 для человека, полученные на основе экстраполяции экспериментальных данных

Статистические показатели	1/LD ₅₀	LD ₈₄ /LD ₁₆	S	1/LD ₅₀ ·S	tg α	1/ LD ₅₀ ·tg α
M±m	44,11 · 10 ⁻³ 3,21 · 10 ⁻³	3,21 0,31	1,82 0,12	80,28 · 10 ⁻⁴ 6,54 · 10 ⁻⁴	0,10 0,007	4,41 · 10 ⁻⁴ 0,37 · 10 ⁻⁴

представляет собой опасности и для человека, о чем свидетельствуют достаточно низкие значения среднесмертельной дозы, абсолютной токсичности, суммарного показателя токсичности, высокие значения зоны острого токсического действия, тангенса угла наклона кривой летальности.

Итак, на основании полученных экспериментальных и расчетных данных токсикометрии можно прийти к заключению, что ОК-3 при однократном внутрибрюшин-

ном введении белым крысам является практически нетоксичным, имеющим незначительный угол наклона кривой летальности и весьма широкую зону токсического действия.

Таким образом, полученные результаты токсикометрических исследований ОК-3 в рамках современных требований лекарственной токсикологии на доклиническом этапе позволяют сделать вывод о том, что изучаемое соединение является практически безопасным.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронштейн И.Н., Семендяев К.А.* Справочник по математике. — М.: Наука, 1967. — 608 с.
2. Доклинические исследования лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. А.В. Стефанова. — К., 2002. — 567 с.
3. *Круть М.И., Зарафьянц Г.Н.* Анализ острых отравлений лекарственными препаратами // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1992. — Т. 55, №3. — С. 54-56.
4. *Лукьянчук В.Д.* Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние проблемы, дискуссионные аспекты // Современные проблемы токсикологии. — 1998. — №2. — С. 12-14.
5. *Прозоровский В.Б.* Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 23, №1. — С. 115-120.
6. *Рыболовлев Ю.Р., Рыболовлев Р.С.* Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности // Журнал АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С.1513-1516.
7. *Саноцкий И.В., Уланова И.Г.* Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 343 с.
8. *Спосіченко П.* Клінічні аспекти застосування L-лізину есцинату при черепно-мозкових травмах // Ліки України. — 2001. — № 7-8. — С.33-36.
9. *Усенко Л.В., Твердохліб І.В., Плоценко Ю.О.* Стан мікроциркуляторного русла судин головного мозку шурів при різних варіантах протишлякової терапії тяжкої черепно-мозкової травми // Журн. АМН України. — 2004. — Т. 10, № 4. — С. 671-686.
10. Церебропротекторный эффект цитофлавина при закрытой черепно-мозговой травме. / В.В. Бульон, И.В. Зарубина, А.Л. Коваленко и др. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 2003. — Т. 66, № 6. — С. 56-58.

В.Д.Лук'яничук, А.А.Висоцький, Д.С.Кравець

ТОКСИКОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРА ОК-3

Експериментальні та розрахункові дані токсикометрії свідчать, що координаційна германієорганічна сполука з винною та ніотиновою кислотами не представляє особливої небезпеки для теплокровних тварин, в тому числі і для людини

V.D. Lukjanchuk, A.A. Visotskij, D.S. Kravets

TOXICOMETRICAL RESEARCHES POTENTIAL CEREBRAL PROTECTOR OK-3

As a result of the conducted experimental and calculations information of toxicometrical of coordination germaniumorganic compound with nicotinic and winy acids it is possible to re-done a conclusion, does not represent the special danger for warm-blooded animals and also man.