

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.225.3:616.151.4

ВИЗНАЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ “ЛАТИРОН”

Н.М.Шахватова, В.А.Волковой, Л.В.Лук’янова

Національний фармацевтичний університет

При різних шляхах введення (внутрішньошлунково, внутрішньоочеревинно) в експерименті на трьох видах лабораторних тварин (мишах, щурах, морських свинках) було вивчено гостру токсичність таблетованої форми “Латирон”. Встановлено, що латирон за класифікацією К.К.Сидорова відноситься до практично нетоксичних речовин. Латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін, у 4,6 рази — за алапінін. Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

Лікарські рослини здавна приваблюють увагу дослідників як носії біологічно активних речовин, що зумовлює їх цілющі властивості. Пошук та створення лікарських препаратів рослинного походження — одна з найважливіших задач фармацевтичної науки. Створення з доступної рослинної сировини ефективних лікарських засобів — це актуальна проблема фармакології сучасного періоду. Цілеспрямований пошук природних біологічно активних субстанцій, вивчення їх фізико-хімічних та фармакологічних характеристик є головним напрямком вирішення цієї проблеми. У рослинах біологічно активні речовини (БАР) знаходяться в оптимальних співвідношеннях, що створювалися в процесі еволюції при взаємодії організму з навколишнім середовищем [6, 12].

Препарати рослинного походження діють на організм людини комплексом біологічно активних речовин і мікроелементів і тому чинять на нього різнобічний вплив. Біологічно активні речовини при попаданні до організму легко проникають у тканини і діють на рівні внутрішньоклітинного обміну. При застосуванні лікарських рослин забезпечується надходження активних речовин, що особливо важливо при лікуванні хронічних захворювань. Крім того, перевагою фітотерапії, навіть при довготривалому її застосуванні, є практично повна відсутність явищ лікарської алергії та звикання. За даними народної медицини чина посівна має різні властивості і одна з них — антиаритмічна.

Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі фізіології НФаУ, було доведено перспективність використання лікарської форми “Латирон”, технологію одержання якої розроблено на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом проф. В.М.Ковальова.

Метою наших подальших досліджень є визначення гострої токсичності лікарської форми “Латирон”.

Експериментальна частина

Гостру токсичність латирону вивчали на трьох видах тварин: мишах, щурах і морських свинках при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному [1, 3, 4].

Сполуки вводили у вигляді водних розчинів внутрішньошлунково за допомогою шлункового зонду. Після попереднього випробування препарату на 6 тваринах далі досліджували 3-4 дози (на 10 тваринах). Терапевтичну широту обчислювали за величиною антиаритмічного індексу, що представляє собою відношення середньої летальної дози ЛД₅₀ до середньої ефективної дози ЕД₅₀/ЛД₅₀. Розрахунок середньосмертельної дози проводили за методом Б.М.Штабського зі співавт., використовуючи рівняння [5, 7, 8]

$$X = \frac{Y - b}{a},$$

де Y — обумовлений відсоток ефекту, і

$$a = \frac{Y_1 - Y_2}{X_1 - X_2},$$

$$b = \frac{\sum Y - a \sum X}{n},$$

де: X_1 і X_2 — значення двох крайніх із трьох випробуваних доз, що викликають ефект у менше або більше 50% тварин, третя доза є проміжною; Y_1 і Y_2 — відповідні дозам X_1 і X_2 відсотки летальності; $\sum Y$ — сума трьох випробуваних доз; n — кількість доз, використовуваних при розрахунку, рівна 3.

Підставляючи у формулу значення Y , рівні 50, 84, 16 відсотків летальності, розраховували ЛД₅₀; ЛД₈₄; ЛД₁₆. Потім знаходили m — середню по-

Таблиця

Порівняльна характеристика ЛД₅₀ у щурів при внутрішньошлунковому введенні латирону, аймаліну і алапініну

Об'єкт дослідження	ЕД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ у щурів при внутрішньошлунковому введенні, мг/кг	Терапевтичний індекс
Латирон	40	1948	48,7
Аймалін	66,9	510	7,6
Алапінін	80,8	420	5,2

милку середньосмертельної дози, використовуючи формулу Міллера-Тейнтера:

$$m = \frac{2\delta}{\sqrt{2N}},$$

де: δ = ЛД₈₄ — ЛД₁₆; N — загальне число тварин у групах, у яких загинула або вижила хоча б одна тварина, і визначали довірчі межі [9, 10, 11].

Результати та їх обговорення

Результати експериментів піддавали математичній обробці з використанням критеріїв непараметричної статистики і коефіцієнта Стьюдента [1].

При дослідженні нового лікарського засобу поряд із дослідженням лікувальних властивостей обов'язковим є вивчення загальнотоксичної дії, що дозволяє оцінити ступінь токсичності лікарського засобу, широту його терапевтичної дії, його виду чутливості [2]. Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного препарату є показник ЛД₅₀, який визначається при вивченні гострої токсичності.

Гостру токсичність латирону було вивчено на трьох видах тварин: мишах, щурах і морських свинках при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному за методом Б.М.Штабського.

Було поставлено 32 серії дослідів на 192 тваринах.

З метою порівняння широти терапевтичної дії латирону і препаратів порівняння — алапініну та аймаліну ми визначали середньосмертельну дозу алапініну, аймаліну і латирону при двох шляхах введення: внутрішньоочеревинному і внутрішньошлунковому на мишах, щурах і морських свинках.

Мишам латирон вводили внутрішньоочеревинно в дозах 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000 мг/кг маси тварини. Аналіз результатів свідчить про те, що середньосмертельна доза препарату для цього виду тварин становить 3740 мг/кг.

Внутрішньоочеревинне введення латирону щурам у дозах 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000 мг/кг дозволило розрахувати середню смертельну дозу для цього виду тварин — 2310 мг/кг. Середньосмертельна доза латирону для морських свинок — 2750 мг/кг маси (табл.).

При внутрішньоочеревинному введенні аймаліну і алапініну щурам ЛД₅₀ = 326 і 198 мг/кг маси відповідно. При внутрішньошлунковому введенні щурам аймаліну ЛД₅₀ = 510 мг/кг, алапініну — 420 мг/кг маси.

Внутрішньошлункове введення мишам латирону в дозах від 4000 до 6000 мг/кг, щурам і морським свинкам — від 6000 до 11000 мг/кг маси тіла дозволило встановити, що ЛД₅₀ для мишей складає 4870 мг/кг, для щурів — 1948 мг/кг, для морських свинок — 3190 мг/кг маси. Спостереження за тваринами вели протягом 3-х діб.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що латирон за класифікацією Сидорова К.К. відноситься до практично нетоксичних речовин [2].

Порівняльна характеристика латирону і препаратів порівняння наведена в таблиці. Аналіз результатів, представлених у таблиці, свідчить про те, що латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази — за алапінін.

Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

ВИСНОВКИ

1. Латирон за класифікацією К.К.Сидорова відноситься до практично нетоксичних речовин.

2. Латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази — за алапінін.

3. Терапевтичний індекс, що характеризує широту терапевтичної дії, у латирону в 6,4 рази більше, ніж у аймаліну і в 9,4 рази більше, ніж у алапініну.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. член-кор. АМП О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Сидоров К.К. // Токсикол. новых промышленных химических веществ. — 1973. — №13. — С. 47-51.
3. Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте. — М.: Медицина, 1978. — 175 с.

4. Штабский Б.М., Красовский Г.Н., Кудрина В.Н., Жолдакова З.И. // *Гигиена и санитария*. — 1980. — №10. — С. 41-44.
5. Efentakis M., Dressman J.B. // *Eur. J. Drug Metab.* — 1988. — Vol. 23, №2. — P. 97-102.
6. Graefe E.U., Yeit M. // *Phytomedicine*. — 1999. — №6 (4). — P. 239-246.
7. Hep A., Pospisilova J., Dolina J. et al. // *Vnutr. Lek.* — 1988. — Vol. 44, №7. — P. 396-399.
8. Krantis A., Mattar K., Glasgow I. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 275, №5, Pt. 1. — P. 897-903.
9. Porter S.N., Howard G.S., Butler R.N. // *Eur. J. of Pharmacol.* — 2000. — №397. — P. 1-9.
10. Rastogi L., Patnaik G.K., Dikshit M. // *Pharmacol. Res.* — 1998. — Vol. 38, №2. — P. 125-132.
11. Takeuchi K., Okada M., Niida H., Okabe S. // *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics*. — 1999. — Vol. 248, №2. — P. 836-841.
12. Weiss R.F., Fintelmann V. *Herbal Medicine*. — Stuttgart — New York: Thieme, 2000. — 438 p.
13. Whelton A. // *J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 35, №5. — P. 454-463.

УДК 615.225.3:616.151.4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ “ЛАТИРОН”

Н.Н.Шахватова, В.А.Волковой, Л.В.Лукьянова

При различных путях введения (внутрижелудочном, внутрибрюшинном) в эксперименте на трех видах лабораторных животных (мышьях, крысах, морских свинках) была изучена острая токсичность таблетированной формы “Латирон”. Установлено, что латирон по классификации К.К.Сидорова относится к практически нетоксичным веществам. Латирон в 3,8 раза менее токсичный, чем аймалин, в 4,6 раза — чем алапинин. Терапевтический индекс, характеризующий широту терапевтического действия, у латирона в 6,4 раза больше, чем у аймалина и в 9,4 раза больше, чем у алапинина.

UDC 615.225.3:616.151.4

DETERMINATION OF THE ACUTE TOXICITY OF THE MEDICINAL FORM “LATIRON”

N.N.Shakhvatova, V.A.Volkovoy, L.V.Lukyanova

The acute toxicity of the medicinal form “Latiron” in tablets has been studied in the experiment on three types of laboratory animal (rats, mice, quinea pigs) with different ways of introduction (intra-gastric, intraperitoneal). According to K.K.Sidorov's classification Latiron has been proven to belong to practically non-toxic substances. Latiron is less toxic than aymalin in 3.8 times, and than alapinine in 4.6 times. The therapeutic index of Latiron, which characterises the therapeutic action range, is greater in 6.4 times than the one of aymalin and in 9.4 times than the index of alapinine.