

УДК 615.015.35:547.831.9

Ю. В. Вороніна, О. І. Набока, Л. В. Галузінська

Національний фармацевтичний університет

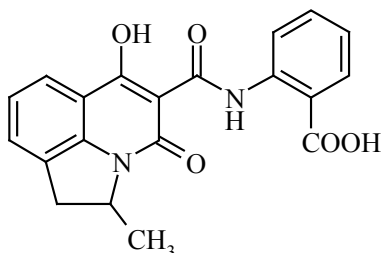
## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ, ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ЗАГАЛЬНОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ХІНОКАРБУ

У роботі наведені результати визначення ефективної дози і гострої токсичності нового похідного хінолін-2-карбонової кислоти умовно названого хінокарб. Встановлено, що ефективна доза нової сполуки складає  $10,0 \pm 1,7$  мг/кг. Середньолетальна доза хінокарбу на білих мишах при внутрішньоочеревинному введенні становить  $4042 \pm 735$  мг/кг; при введенні щурам внутрішньоочеревинно –  $3708 \pm 434$  мг/кг. Відповідно до класифікації токсичності К. К. Сидорова хінокарб належить до відносно нешкідливих сполук (VI клас токсичності). У хронічному експерименті (1 місяць) хінокарб при пероральному щоденному введенні в дозі, яка у 10 разів перевищує середньо-ефективну, не спричиняв загибелі тварин, не чинив негативної дії на функціонування життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, крові та інші).

**Ключові слова:** гостра токсичність, ефективна доза, похідний хінолін-2-карбонової кислоти, хінокарб.

### ВСТУП

Експериментальна терапія є головним напрямом сучасної фармакології, що забезпечує накопичення найбільш адекватної інформації для клінічної фармакології. У зв'язку з цим усі дослідження, які стосуються майбутнього препарату на етапі доклінічного його вивчення (гостра токсичність, ефективна доза, побічні й супутні ефекти та ін.), є важливими для клінічних випробувань препарату [2, 4, 6, 12]. Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі біологічної хімії НФаУ, серед нового ряду сполук – похідних хінолін-2-карбонової кислоти було відібрано субстанцію під шифром ND-41 (умовна назва хінокарб) для поглибленого фармакологічного вивчення [7].



2-карбоксіанлід 1-гідрокси-5-метил-3-оксо-5,6-дигідро-3Н-піроло[3,2,1-іj]хінолін-2-карбонової кислоти

Субстанцію було напрацьовано шляхом напівзбільшеного синтезу під керівництвом д-ра хім. наук, професора кафедри фармацевтичної хімії І. В. Українця.

Метою даного дослідження було визначення ефективної дози, гострої токсичності та загальнотоксичної дії хінокарбу – нового похідного хінолін-2-карбонової кислоти, що проявляє діуретичну дію.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гостру токсичність вивчали на інтактних білих мишах масою 18-24 г та білих щурах масою 160-180 г по 6 тварин в серії з кожною дозою. Досліджувану субстанцію хінокарб вводили внутрішньошлунково і внутрішньоочеревинно у діапазоні доз від 1000 мг/кг до 5000 мг/кг (при високих дозах за 2-3 прийоми з інтервалом 30-60 хв). За тваринами спостерігали протягом двох тижнів. Середньосмертельну і середньо-ефективну дози нової субстанції розраховували за методом Сr. Karber [4]. Розрахунки LD<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub>) проводили за формулою:

$$LD_{50}(ED_{50}) = LD_{100}(ED_{100}) - \sum(zd) / n,$$

де LD<sub>100</sub> (ED<sub>100</sub>) – доза, яка викликала загибель усіх дослідних тварин або викликала 100 % ефект;

© Ю. В. Вороніна, О. І. Набока, Л. В. Галузінська, 2012

z – середня величина між кількістю загиблих тварин або тварин, які проявили виразний діуретичний ефект у «сусідніх» групах;

d – інтервал між дозами;

n – кількість груп тварин у досліді.

Стандартна похибка середньої величини LD<sub>50</sub> (ED<sub>50</sub>) розраховувалась за формулою Геддама:

$$S_{LD50(ED50)} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}}$$

де K – константа, яка при розрахунках за методом Кербера дорівнює 0,564;

S – стандарт розподілу, який визначається за графіком;

d – інтервал між дозами;

n – кількість груп тварин у досліді.

Верхню та нижню довірчі межі LD<sub>50</sub> та ED<sub>50</sub> хінокарбу 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) [3]. Експерименти були проведені на 19 групах тварин: 7 груп для визначення ефективної дози (щурам вводили досліджувану субстанцію у діапазоні доз: 1, 3, 5, 7, 10, 15 і 20 мг/кг) та 12 груп для розрахунку гострої токсичності (дослідні тварини отримували нову речовину в дозах 1000, 2000, 3000, 3500, 4000 і 5000 мг/кг маси при двох шляхах уведення: внутрішньошлунково і внутрішньоочеревинно).

Тварин утримували в стандартних умовах віварію ЦНДЛ НФаУ. Дослідження проводилися відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) [10].

Вивчення впливу хінокарбу в умовах тривалого введення на функціонування органів і систем вивчали на статевозрілих здорових нелінійних білих щурах. Нову субстанцію вводили внутрішньошлунково у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80 у дозі 10ED<sub>50</sub> – 100 мг/кг протягом 1 місяця. Експериментальні тварини протягом усього досліді знаходились на звичайному харчовому режимі віварію, отримували їжу та мали вільний доступ до води [1, 11]. Тварини дослідної групи отримували дозу препарату, який готували щоденно перед уведенням, а контрольної групи воду з твіном-80 в один і той же час. У хронічному експерименті оцінювали динаміку тварин за показниками, які дозволяють всебічно охарактеризувати функцію органів і систем організму: виживання,

масу і температуру тіла тварин, вплив на показники периферичної крові, серцево-судинної системи, стан ЦНС, функцію печінки й нирок. При дослідженні біохімічного статусу організму та визначенні стану внутрішніх органів вивчалися наступні показники: загальний білок, загальні ліпіди, загальний білірубін, АЛАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, рН сечі, кількість сечовини, азот сечовини та залишковий азот сироватки крові за загальноприйнятими методами [3]. Результати опрацьовували за методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [5].

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Отримані нами дані (табл. 1, рис. 1) свідчать про те, що середньоєфективна доза хінокарбу дорівнює 10,0±1,7 мг/мг.

$$ED_{50} = ED_{100} - \frac{\sum(zd)}{n} = 20 - \frac{62}{6} = 10,0 \text{ мг/кг}$$

$$S = \frac{ED_{84} - ED_{16}}{2} = \frac{15 - 3}{2} = 6,0$$

$$S_{ED50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = \sqrt{\frac{0,564 \cdot 3,0 \cdot 6,0}{6}} = \pm 1,7 \text{ мг/кг}$$

Таблиця 1

**ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ХІНОКАРБУ У ЩУРІВ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ (N=6)**

Умови досліді	Досліджувані дози, мг/кг						
	1	3	5	7	10	15	20
Щури, які не проявили вірогідний діуретичний ефект	6	5	4	4	3	1	0
Щури, які проявили вірогідний діуретичний ефект	0	1	2	2	3	5	6
z	0,5	1,5	2	2,5	4,0	5,5	
d	2	2	2	3	5	5	
zd	1	3	4	7,5	20	27,5	
Σ(zd)	63						

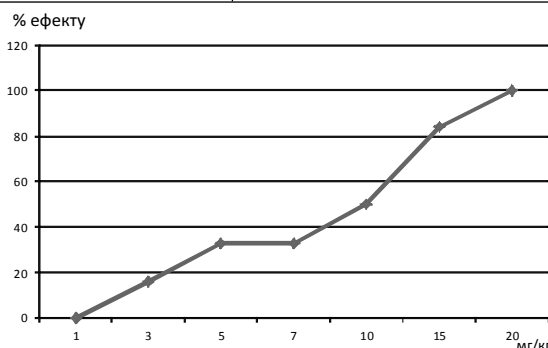


Рис. 1. Графічне визначення ефективної дози хінокарбу

При визначенні середньолетальної дози нової субстанції за умов внутрішньоочеревиного введення мишам (табл. 2) нами встановлено, що максимальна толерантна доза хінокарбу дорівнює 3000 мг/кг, найменша смертельна доза (LD<sub>16</sub>) – 3500 мг/кг, а LD<sub>100</sub> = 5000 мг/кг.

Таблиця 2

### ВИЗНАЧЕННЯ LD<sub>50</sub> ХІНОКАРБУ У МИШЕЙ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ (N=6)

Умови досліджу	Досліджувані дози, мг/кг					
	1000	2000	3000	3500	4000	5000
Кількість тварин, що вижили	6	6	6	5	3	0
Кількість загиблих тварин	0	0	0	1	3	6
z	0	0	0,5	2	4,5	
d	1000	1000	500	500	1000	
zd	0	0	250	1000	4500	
Σ(zd)	5750					

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{n} = 5000 - \frac{5750}{6} = 5000 - 958 = 4042 \text{ (мг/кг)}$$

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 735 \text{ (мг/кг)}$$

Довірчі межі:

$$LD_{50} \cdot 2,45 - 2,45 \cdot 735 = 2242 \text{ (мг/кг)}$$

$$4042 + 2,45 \cdot 735 = 5842 \text{ (мг/кг)}$$

Таким чином, LD<sub>50</sub> хінокарбу у мишей при внутрішньоочеревиному введенні дорівнює 4042±735 мг/кг.

При внутрішньоочеревиному введенні субстанції щурам (табл. 3) максимальна толерантна дозахінокарбудорівнює 1000мг/кг, найменшасмертельна доза (LD<sub>16</sub>) – 2000 мг/кг, LD<sub>100</sub> = 5000 мг/кг. Середньолетальна доза дорівнює 3708±434 мг/кг.

Таблиця 3

### ВИЗНАЧЕННЯ LD<sub>50</sub> ХІНОКАРБУ У ЩУРІВ ПРИ ЙОГО ВНУТРІШНЬООЧЕРЕВИННОМУ ВВЕДЕННІ (N=6)

Умови досліджу	Досліджувані дози, мг/кг					
	1000	2000	3000	3500	4000	5000
Кількість тварин, що вижили	6	5	5	3	4	0
Кількість загиблих тварин	0	1	1	3	2	6
z	0,5	1	2	2,5	4	
d	1000	1000	500	500	1000	
zd	500	1000	1000	1250	4000	
Σ(zd)	7750					

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{n} = 5000 - \frac{7750}{6} = 5000 - 1292 = 3708 \text{ (мг/кг)}$$

$$S_{LD50} = \sqrt{\frac{K \cdot S \cdot d}{n}} = 434 \text{ (мг/кг)}$$

$$\text{Довірчі межі: } 3708 - 2,45 \cdot 434 = 2645 \text{ (мг/кг)}$$

$$3708 + 2,45 \cdot 434 = 4771 \text{ (мг/кг)}$$

У дослідах також встановлено, що протягом 14 діб у тварин, які отримували хінокарб внутрішньошлунково (щури і миші), ознак інтоксикації не спостерігалось, усі тварини залишились живими, не було виявлено відхилень від норми у поведінкових реакціях, а введення більш високої дози (> 5000 мг/кг) було утруднено, що вказує на неможливість встановити середньо-смертельну дозу. У дослідних тварин не було виявлено також патологічних змін головного мозку, внутрішніх органів, шкіри, підшкірної клітковини.

Таким чином, результати проведеного дослідження дозволяють віднести дану субстанцію до V класу токсичності (практично нетоксичний) при пероральному введенні. У дослідах на двох видах тварин (лабораторних мишах і щурах) при внутрішньоочеревиному введенні хінокарб проявляє себе як речовина VI класу токсичності (відносно нешкідливий) [8, 9].

Результати дослідження нешкідливості в тривалому хронічному експерименті (табл. 4) свідчать, що протягом усього експерименту тварини дослідних груп були активними, споживали корм, не відзначено відхилень від норми в їхньому зовнішньому вигляді та поведінці. Усі щури залишились живими.

Результати вимірювання маси тварин свідчать про їх нормальний приріст, який достовірно не відрізняється від такого для тварин контрольної групи. Періодичне ректальне вимірювання температури тіла дослідних щурів показало, що тривале введення хінокарбу не викликає її підвищення і залишається в межах норми 38,4-38,6 °C. Це підтверджує відсутність порушень білкового, ліпідного та вуглеводного обміну, які могли б внести відповідні зміни у функціонування живого організму та його енергетичний обмін.

Результати вивчення впливу нової субстанції на систему крові свідчать, що вміст гемоглобіну в крові тварин залишається в нормі, не зареєстровано також змін показників рівня еритроцитів, кількості лейкоцитів та часу згортання крові. Одержані дані дозволяють зробити висновок, що тривале введення хінокарбу не обумовлює змін морфологічних показників периферичної крові та не змінює рівень гемоглобіну у білих щурів. В цілому ж, часові коливання певних показників відповідають фізіологічним нормам для тварин цього виду. Отже, з огляду на транспортну роль крові, завдяки якій біохімічні процеси в різних клітинах інтегруються в єдину систему,

**ВПЛИВ ХІНОКАРБУ НА ВИЖИВАННЯ ЩУРІВ, ДИНАМІКУ І ТЕМПЕРАТУРУ ТІЛА,  
НА МОРФОЛОГІЧНИЙ СКЛАД ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ, СТАН ЦНС, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ  
СТАН НИРОК І ПЕЧІНКИ, ХАРАКТЕРИСТИКИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ (N=10)**

Показники	Вихідні дані	Хінокарб, 100 мг/кг (14 діб)	Хінокарб, 100 мг/кг (30 діб)
Вживання, %	–	100	100
Зміна маси тіла (г)	160,0±4,1	1650±5,0	167,0±5,2
Показники температури тіла (°C)	38,40±0,11	38,60±0,16	38,60±0,15
Вміст гемоглобіну (г/л)	158,2±3,5	159,1±4,9	156,3±6,0
Кількість еритроцитів (10 <sup>12</sup> /л)	7,31±0,22	7,22±0,31	6,89±0,38
Кількість лейкоцитів (10 <sup>9</sup> /л)	12,50±0,65	12,40±0,53	12,10±0,59
Час згортання крові (с)	81,5±6,3	82,3±7,4	84,3±8,1
Кількість уринацій	2,2±0,7	2,4±0,9	2,4±0,8
Кількість дефекацій	1,5±0,5	1,5±0,4	1,3±0,5
Кількість вертикальних стійок	5,2±1,7	5,0±2,0	5,2±2,2
Кількість сечі (мл/доба)	8,1±0,7	10,4±1,1	8,9±0,8
pH сечі	6,00±0,49	6,06±0,52	6,12±0,50
Концентрація сечовини (ммоль/л)	5,0±0,3	6,1±0,7	6,7±1,0
Вміст азоту сечовини (ммоль/л)	1,9±0,3	2,5±0,5	2,1±0,4
Вміст залишкового азоту (мг/100 мл)	24,5±2,1	26,8±1,7	26,5±1,9
Глікоген (мг/%)	12,67±1,38	13,01±1,48	13,08±1,43
АлАТ (ммоль/л. год)	2,19±0,19	2,23±0,27	2,22±0,24
АсАТ (ммоль/л. год)	2,74±0,16	2,82±0,21	2,70±0,19
Загальний білірубін (ммоль/л)	7,48±0,97	7,42±1,05	7,36±1,08
Загальний білок (г/%)	7,10±0,29	6,95±0,25	6,3±0,22
Загальні ліпіди (г/л)	2,56±0,39	2,71±0,33	2,70±0,38
Молочна кислота (мг/%)	37,46±4,07	35,00±3,40	33,09±3,10
Масові коефіцієнти печінки (на 100 г маси тіла)	3,62±0,23	3,64±0,22	3,65±0,22
Масові коефіцієнти нирок (на 100 г маси тіла)	0,67±0,03	0,69±0,030	0,69±0,030
Масові коефіцієнти наднирників (на 100 г маси тіла)	0,023±0,002	0,025±0,03	0,025±0,02
Масові коефіцієнти легень (на 100 г маси тіла)	0,89±0,05	0,86±0,07	0,85±0,07

Примітки: \* – достовірні зміни по відношенню до вихідних даних

доведено стабільність показників периферичної крові на тлі довготривалого введення хінокарбу.

Усі тварини, яких включено до хронічного експерименту, зберігали характерні поведінкові реакції, рухому й пошукову активність, тестовані кількісні показники яких знаходились у межах фізіологічних коливань. З отриманих результатів видно, що довготривале введення хінокарбу не призводить до порушення реакцій організму, що виникають у відповідь на подразнення й відбуваються за участю центральної нервової системи.

Критерієм оцінки стану нирок була їх екскреторна активність. Результати досліджень функціонального стану нирок свідчать про достовірну стабільність значення рН сечі, що обумовлюється відсутністю порушень екскреторної функції клубочків та пов'язаного з нею ацидозу. У дослідній групі тварин виділена сеча нормального соломяно-жовтого кольору. Добовий ді-

урез на 14 добу був дещо вищим у порівнянні з вихідними даними, а на 30 добу залишається на рівні показників контрольної групи. Мікроскопічні дослідження осаду сечі показали: в полі зору зустрічаються поодинокі епітеліальні циліндри, зустрічаються поодинокі клітини плоского епітелію, лейкоцити 2-3 в полі зору, що не впливає на колір та на прозорість сечі, зустрічаються поодинокі кристали тріпельфосфату. Така клінічна картина сечі у щурів дозволяє зробити висновок про відсутність патологічних процесів в організмі щурів. Не відбувається також підвищення вмісту в сироватці крові азотвмісних речовин (азот сечовини, залишковий азот), що свідчить про відсутність ознак ниркової недостатності. Отримані результати свідчать про те, що хінокарб не справляє негативного впливу на функцію нирок, зокрема, не порушує їх екскреторної функції.

Тривале введення препарату не викликало змін активності АЛАТ і АсАТ у сироватці крові щурів, тобто введення хінокарбу не змінює фізіологічних норм рівня амінотрансфераз і відповідних ферментних процесів у дослідних тварин. Дані стосовно концентрації загального білірубину в сироватці крові свідчать, що у тварин, яким вводили хінокарб, цей показник лишився на рівні інтактної групи. Також не відрізнявся від аналогічних показників рівень загального білка і лужної фосфатази. Визначали також вплив хінокарбу при тривалому введенні на вміст в крові молочної кислоти, підвищення якої може бути наслідком гіпоксичного стану. Встановлено, що в усі строки спостереження вміст молочної кислоти в крові дослідних тварин не відрізнявся від такого в контрольній групі тварин. На підставі результатів визначення показників масових коефіцієнтів внутрішніх органів можна зробити висновок, що введення хінокарбу в сумарній дозі 3000 мг/кг не викликає патологічних змін.

Узагальнюючи результати проведених експериментальних досліджень можна зробити висновок, що хінокарб при тривалому щоденному введенні в дозі 100 мг/кг білим щурам протягом 1 місяця не спричиняє загибелі тварин, не чинить негативного впливу на масу і температуру тіла тварин, загального стану тварин, функцій печінки, стану центральної й видільної систем, характеристик внутрішніх органів.

### ВИСНОВКИ

1. Ефективна доза хінокарбу складає  $10,0 \pm 1,7$  мг/кг.
2. Середньолетальна доза хінокарбу на білих мишах при внутрішньоочеревинному введенні становить  $4042 \pm 735$  мг/кг; при введенні щурам внутрішньоочеревинно –  $3708 \pm 434$  мг/кг (VI клас токсичності).
3. При внутрішньошлунковому введенні максимального припустимих доз субстанції мишам і щурам жодна тварина не загинула. Результати вивчення гострої токсичності ( $LD_{50} > 5000$  мг/кг) дозволило віднести її за класифікацією токсичності сполук К.К. Сидорова до V класу сполук (практично нетоксичні).
4. При тривалому введенні тваринам (1 місяць) в дозі, яка у 10 разів перевищує середньо-ефективну, хінокарб не спричиняв загибелі тварин, не чинив негативної дії на функціонування життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, крові та інші).

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Берхин Е. Б., Методы экспериментального исследования почек водно-солевого обмена.

/ Е. Б. Берхин, Ю. И. Иванов – Барнаул: Алтайское кн. изд-во. – 1972. – 99 с.

2. Коваленко В. М. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів Доклінічні дослідження лікарських засобів : [метод. рек.] / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг [за ред.: член-кор. АМН України О. В. Стефанова] – К. : Авіцена, 2001. – С. 74–97.
3. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. / В. С. Камышников. – М. : «МЕДпресс-информ», 2009. – 895 с.
4. Клинические испытания лекарств : под ред. В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова, В. Н. Коваленко. – К. : «Морион» 2002. – С.15-18.
5. Лапач С.Н., Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич, – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.
6. Набока О. І. Визначення ефективної дози і гострої токсичності карборену / О. І. Набока // Запорожский мед. журнал. – 2007. – № 3(41). – С. 154-156.
7. Поиск новых диуретиков в ряду галогензамещенных анилидов 6-гидрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-5-карбоновой кислоты / И. В. Украинец, Н. Ю. Голик, А. Л. Шемчук, О. И. Набока [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2011. – № 7. – С. 1009-1017.
8. Сернов Л. Н., Элементы экспериментальной фармакологии. / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура – М. : Медицина, 2000. – С. 318-320.
9. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // Токсикология новых промышленных химических веществ. – М., 1973. – Вып. 13. – С. 47-51.
10. Эвтаназия экспериментальных животных : [метод. реком. по выведению животных из эксперимента]. – М. : Медицина, 1985. – 13 с.
11. Основные показатели физиологической нормы у человека. / И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин, Р. Е. Сова [и др.] // – К.: Наукова думка, 2001. – 370 с.
12. 4-Hydroxy-2-quinolones synthesis and study of structure-biological activity relationships in a series of 1-hydroxy-3-oxo-5,6-dihydro-3hpyrrolo [3,2,1-ij]gvinoline-2-carboxylic acid anilides / I.V. Ukrainets, E.V. Mospanova, N.L. Bereznyakova, O.I. Naboka [et al.] // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2007. – Vol. 43, № 12. – P. 1532-1539.

**УДК 615.015.35:547.831.9**

Ю. В. Воронина, О. И. Набока, Л. В. Галузинская

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ, ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ОБЩЕТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХИНОКАРБА**

В работе представлено определение эффективной дозы и острой токсичности нового производного хинолин-2-карбоновой кислоты условно названного хинокарб. Эффективная доза новой субстанции составляет  $10,0 \pm 1,7$  мг/кг. Среднесмертельная доза хинокарба для белых мышей при внутрибрюшинном введении равна  $4042 \pm 735$  мг/кг; при введении крысам внутрибрюшинно –  $3708 \pm 434$  мг/кг. По классификации токсичности К.К. Сидорова хинокарб относится к относительно безопасным веществам (VI класс токсичности). В хроническом эксперименте (1 месяц) хинокарб при пероральном ежедневном введении в дозе 100 мг/кг белым крысам не оказывает отрицательного влияния на массу и температуру тела животных, не изменяет функциональное состояние системы крови, антитоксическую и обменные функции печени и почек.

**Ключевые слова:** острая токсичность, эффективная доза, производные хинолин-2-карбоновой кислоты, хинокарб.

**UDK 615.015.35:547.831.9**

Yu.V. Voronina, O.I. Naboka, L. V. Galuzinskaya

**DEFINITION OF THE EFFECTIVE DOSE, AN ACUTE TOXICITY AND GENERAL TOXICITY OF QUINOCARB**

The work contains the definition of the effective dose and acute toxicity of the new derivative of the quinoline-2-carboxylic acid derivative, conditionally named quinocarb. It was ascertained that an effective dose of quinocarb amounts to  $10,0 \pm 1,7$  mg/kg of body weight. Middle-mortal dose of quinocarb for white mice by intraperitoneal introduction equals  $4042 \pm 735$  mg/kg, and for rats by intraperitoneal introduction amounts to  $3708 \pm 434$  mg/kg of body weight. According to K.K.Sidorov classification quinocarb belongs to comparatively safe substances (sixth class of toxicity). While chronic experiment (1 month) quinocarb intraperitoneal daily introduction in dose of 100 mg/kg for white rats shows negative effects upon to mass and temperature of animals' bodies, does not change functional state of cardiovascular system, blood system, antitoxic and metabolic activities of liver and kidneys.

**Key words:** acute toxicity, effective dose, quinoline-2-carboxylic acid, quinocarb.

Адреса для листування:  
61099, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра біохімії  
Тел. моб. (057) 700-30-99.

Надійшла до редакції:  
11.11.2012