

В. А. Волковой, Н. М. Шахватова, Р. Ф. Єрьоменко, Н. В. Деркач, Л. В. Карабут

Національний фармацевтичний університет

Визначення гострої токсичності лікарської форми «Латирон»

Актуальність. Лікарські рослини здавна привертають 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. За даними народної медицини чина посівна має різні властивості, одна з яких – протиаритмічна. Результати попередніх досліджень, проведених на кафедрі фізіології НФаУ, довели перспективність використання комплексу біологічно активних речовин з чини посівної.

Метою даного дослідження стало експериментальне вивчення гострої токсичності лікарської форми «Латирон».

Матеріали та методи. Гостру токсичність латирону вивчали на двох видах тварин: мишах і щурах при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному. Сполуки вводили у вигляді водних розчинів.

Результати та їх обговорення. Аналіз результатів свідчить про те, що середньосмертельна доза латирону при внутрішньоочеревинному введенні для мишей становить 3740 мг/кг, а для щурів – 2310 мг/кг; внутрішньошлункове введення латирону мишам у дозах від 4000 до 6000 мг/кг, а щурам від 6000 до 11000 мг/кг маси тіла дозволило встановити, що LD_{50} для мишей складає 4870 мг/кг, для щурів – 1948 мг/кг. Спостереження за тваринами вели впродовж 3-х діб. При порівнянні гострої токсичності латирону з препаратами порівняння встановили, що латирон у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази – за алапінін.

Висновки. Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що латирон за класифікацією Сидорова К. К. відноситься до практично нетоксичних речовин, а в порівнянні з препаратами порівняння у 3,8 рази менш токсичний за аймалін і в 4,6 рази – за алапінін.

Ключові слова: гостра токсичність; таблетована форма комплексу БАР з чини посівної; аймалін, алапінін

V. Volkovoy, N. Shakhvatova, R. Yeremenko, N. Derkach, L. Karabut

Acute toxicity determination of “Latiron” medicinal form

Topicality. Medical plants since olden times attracted attention for researchers by curative properties of its bioactive substances. Searching and creation of medicinal preparations of plant origin is one of the major tasks of pharmaceutical science. From data of folk medicine china sowing is different characteristics, and one of them – anti-arrhythmic. By the previous researches conducted on the department of physiology of NUPH perspective of the use of medicinal form “Latiron” was well-proven.

Aim. The aim of this research was experimental study of acute toxicity of the medicinal form “Latiron” in tablets.

Materials and methods. The acute toxicity of the medicinal form “Latiron” in tablets had been studied in experimental on two types of laboratory animal: mice and rats at two ways of introduction: intragastric and intraperitoneal. Connections entered as water solutions.

Results and discussion. The analysis of results testifies that the medium-lethal dose of preparation at intraperitoneal introduction for mice makes 3740 mg/kg, and for rats 2310 mg/kg, intragastric introduction to “Latiron” mice in doses a from 4000 to 6000 mg/kg, a from 6000 to 11000 mg/kg of body weight allowed rats to set that LD_{50} for mice makes 4870 mg/kg, for rats 1948 mg/kg. Watching animals was conducted during 3-th days. At comparison of acute toxicity of “Latiron” and preparations of comparison of “Latiron” in 3.8 times less toxic than aymalin and in 4.6 times – of alapinine.

Conclusions. Summarizing the got results, it is possible to draw conclusion, that “Latiron” for K. K. Sidorov’s classification has been proven to belong to practically non-toxic substances. “Latiron” is less toxic than aymalin in 3.8 times, and alapinine in 4.6 times. The therapeutic index of “Latiron”, which characterizes the therapeutic action range, is greater in 6.4 times that the one of aymalin in 9.4 times than the index of alapinine.

Key words: acute toxicity; tablets form of complex BAS from *Latyris sativus*; aymalin; alapinine

В. А. Волковой, Н. М. Шахватова, Р. Ф. Еременко, Н. В. Деркач, Л. В. Карабут

Определение острой токсичности лекарственной формы «Латирон»

Актуальность. Лекарственные растения издавна привлекают внимание у исследователей как носители биологически активных веществ, что обуславливает их лечебные свойства. Поиск и создание лекарственных препаратов растительного происхождения – одна из важнейших задач фармацевтической науки. По данным народной медицины чина посевная имеет различные свойства, одно из которых – антиаритмическое. Предыдущими исследованиями, проведенными на кафедре физиологии НФаУ, было доказано перспективность использования комплекса БАВ из чини посевной.

Целью данного исследования явилось экспериментальное изучение острой токсичности лекарственной формы «Латирон».

Материалы и методы. Острую токсичность латирона изучали на двух видах животных: мышах и крысах при двух путях введения: внутрижелудочном и внутрибрюшинном. Соединения вводили в виде водных растворов.

Результаты и их обсуждение. Анализ результатов свидетельствует о том, что среднесмертельная доза препарата при внутрибрюшинном введении для мышей составляет 3740 мг/кг, а для крыс 2310 мг/кг; внутрижелудочное введение латирона мышам в дозах от 4000 до 6000 мг/кг, а крысам от 6000 до 11000 мг/кг массы тела позволило установить, что LD_{50} для мышей составляет 4870 мг/кг, а для крыс 1948 мг/кг. Наблюдение за животными проводили на протяжении 3-х суток. При сравнении острой токсичности латирона и препаратов сравнения выяснили, что латирон в 3,8 раза менее токсичен, чем аймалин и в 4,6 раза чем аллапинин.

Выводы. Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод, что латирон по классификации Сидорова К. К. относится к практически нетоксичным веществам, а по отношению к препаратам сравнения он в 3,8 раза менее токсичен, чем аймалин и в 4,6 раза чем аллапинин.

Ключевые слова: острая токсичность; таблетированная форма комплекса БАВ из чины посевной; аймалин; аллапинин

ВСТУП

Лікарські рослини здавна привертають 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 теперішнього часу. 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 [1, 2].

Препарати рослинного походження діють на організм людини комплексом біологічно активних речовин, мікроелементів і тому чинять на нього різнобічний вплив. Біологічно активні речовини при потрапленні 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 її довготривалому застосуванні, є практично повна відсутність явищ лікарської алергії та звикання. За даними народної медицини чина посівна має різні властивості, одна з яких – антиаритмічна. Попередніми дослідженнями, проведеними на кафедрі фізіології НФаУ, було доведено перспективність використання комплексу БАВ з чини посівної, технологію отримання якого розроблено на кафедрі фармакогнозії НФаУ під керівництвом професора В. М. Ковальова.

Метою наших подальших досліджень є визначення гострої токсичності лікарської форми «Латирон».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Гостру токсичність латирону вивчали на двох видах тварин: мишах і щурах при двох шляхах введення: внутрішньошлунковому і внутрішньоочеревинному [3, 4, 5]. 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

індексом, що являє собою відношення середньої летальної дози LD_{50} до середньої ефективної дози ED_{50} . Розрахунок середньосмертельної дози проводили за методом Б. М. Штабського зі співавт., використовуючи рівняння [6, 7, 8]:

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

де: Y – обумовлений відсоток ефекту; i

$$a = \frac{Y_1 - Y_2}{X_1 - X_2}; \quad b = \frac{\Sigma Y - a \Sigma X}{n},$$

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; ΣY – сума трьох випробуваних доз; n – кількість доз, використуваних при розрахунку, рівна 3.

Підставляючи у формулу значення Y , рівні 50, 84, 16 відсотків летальності, розраховували LD_{50} , LD_{84} , LD_{16} . Потім знаходили m – середню помилку середньосмертельної дози, використовуючи формулу Міллера-Гейнтера:

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

де: $\delta = LD_{84} - LD_{16}$; N – загальне число тварин у групах, де загинула або вижила хоча б одна тварина, і визначали довірчі межі [9-12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментів піддавали математичній обробці з використанням критеріїв непараметричної статистики і коефіцієнта Стюдента [3].

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 видову чутливість [13]. Однією з токсикологічних характеристик фармакологічного препарату є показник LD_{50} , який визначається при вивченні гострої токсичності.

Гостру токсичність латирону було вивчено на двох видах тварин: мишах і щурах 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 алапінину та аймаліну ми визначали середньосмертельну дозу алапінину, аймаліну і латирону при двох шляхах введення: внутрішньоочеревинному і внутрішньошлунковому на мишах і щурах.

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 (таблиця).

При внутрішньоочеревинному введенні аймаліну і алапінину щурам $LD_{50} = 326$ і 198 мг/кг маси відповідно. При внутрішньошлунковому введенні щурам аймаліну $LD_{50} = 510$ мг/кг, алапінину – 420 мг/кг маси.

Внутрішньошлункове введення мишам латирону в дозах від 4000 до 6000 мг/кг, щурам – від 6000 до 11000 мг/кг маси тіла дозволило встановити, що LD_{50} для мишей складає 4870 мг/кг, для щурів – 1948 мг/кг. Спостереження за тваринами вели впродовж 3-х діб.

Узагальнюючи отримані результати, можна зробити висновок, що латирон за класифікацією Сидорова К. К. відноситься до практично нетоксичних речовин [13].

Порівняльна характеристика латирону і препаратів порівняння наведена в таблиці. Аналіз результатів, представлених у таблиці, свідчить про те, що

Таблиця

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА LD_{50} У ЩУРІВ ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ ЛАТИРОНУ, АЙМАЛІНУ І АЛАПІНІНУ

Об'єкт дослідження	ED_{50} , мг/кг	LD_{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

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 алапінину.

ВИСНОВКИ

1. Таблетована форма комплексу БАР з чини посівної 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 алапінину.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Graefe, E. U. Urinary metabolites of flavonoids and hydroxycinnamic acids in humans after application of a crude extract from *Equisetum arvense* / E. U. Graefe, M. Yeit // *Phytomedicine*. – 1999. – Vol. 6, Issue 4. – P. 239–246. doi: 10.1016/s0944-7113(99)80015-4
2. Weiss, R. F. Herbal Medicine / R. F. Weiss, V. Fintelmann // Stuttgart. – New York: Thieme, 2000. – 438 p.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. член-кор. НАМН О. В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – 528 с.
4. Показатели нормы у лабораторных животных в токсикологическом эксперименте / И. М. Трахтенберг, Р. Е. Сова, В. О. Шефтель, Ф. А. Онищенко. – М.: Медицина, 1978. – 175 с.
5. Штабский, Б. М. К методике определения средне-смертельных доз и концентраций химических веществ / Б. М. Штабский, М. И. Гжегоцкий, М. Р. Гжегоцкий // *Гигиена и санитария*. – 1980. – № 10. – С. 49–51.
6. Efentakis, M. Gastric juice as a dissolution medium: Surface tension and pH / M. Efentakis, J. B. Dressman // *Eur. J. Drug Metab.* – 1988. – Vol. 23, Issue 2. – P. 97–102. doi: 10.1007/bf03189322
7. Нер, А., Pospisilova J., Dolina J. et al. // *Vnutr. Lek.* – 1988. – Vol. 44, Issue 7. – P. 396 – 399.
8. A method for simultaneous recording and assessment of gut contractions and relaxations in vivo / A. Krantis, K. Mattar, I. Glasgow et al. // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 74, Issue 8. – P. 894–903. doi: 10.1139/y96-087
9. Porter, S. N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and apoptosis in the gastrointestinal tract: potential role of the pentose phosphate pathways / S. N. Porter, G. S. Howarth, R. N. Butler // *Eur. J. of Pharmacol.* – 2000. – Vol. 397, Issue 1. – P. 1–9. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00237-5
10. Rastogi, L. Free radicals and antioxidant status following pylorus ligation induced gastric mucosal injury in rats / L. Rastogi, G. K. Patnaik, M. Dikshit // *Pharmacol. Res.* – 1998. – Vol. 38, Issue 2. – P. 125–132. doi: 10.1006/phrs.1998.0343
11. Takeuchi K., Okada M., Niida H., Okabe S. // *J. of Pharmacol. And Exp. Therapeutics.* – 1999. – Vol. 248, Issue 2. – P. 836–841.
12. Whelton, A. Renal Effects of Over-the-Counter Analgesics / A. Whelton // *J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol. 35, Issue 5. – P. 454–463. doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04088.x
13. Сидоров, К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К. К. Сидоров // *Токсикол. новых промышленных хим. веществ.* – М.: Медицина, 1973. – № 13. – С. 47–51.

REFERENCES

1. Graefe, E. U., Veit, M. (1999). Urinary metabolites of flavonoids and hydroxycinnamic acids in humans after application of a crude extract from *Equisetum arvense*. *Phytomedicine*, 6 (4), 239–246. doi: 10.1016/s0944-7113(99)80015-4
2. Weiss, R. F., Fintelmann, V. (2000). Herbal Medicine. Stuttgart. New York: Thieme, 438.
3. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.

4. Trakhtenberg, I. M., Sova, R. E., Sheftel, V. O., Onikeenko, F. A. (1978). *Pokazateli normy u laboratornykh zhyvotnykh v toksikologicheskoy eksperimente*. Moscow: Meditsina, 175.
5. Shtabskii, B. M., Gzhegotskii, M. I., Gzhegotskii, M. R. (1980). *Gigiena i sanitaria*, 10, 49 – 51.
6. Efentakis, M., Dressman, J. B. (1998). Gastric juice as a dissolution medium: Surface tension and pH. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 23 (2), 97–102. doi: 10.1007/bf03189322
7. Нер, А., Pospisilova, J., Dolina, J. et al. (1988). *Vnutr. Lek.*, 44 (7), 396 – 399.
8. Krantis, A., Glasgow, I., McKay, A. E., Mattar, K., Johnson, F. (1996). A method for simultaneous recording and assessment of gut contractions and relaxations in vivo. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 74 (8), 894–903. doi: 10.1139/y96-087
9. Porter, S. N., Howarth, G. S., Butler, R. N. (2000). Non-steroidal anti-inflammatory drugs and apoptosis in the gastrointestinal tract: potential role of the pentose phosphate pathways. *European Journal of Pharmacology*, 397 (1), 1–9. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00237-5
10. Rastogi, L., Patnaik, G. K., Dikshit, M. (1998). Free radicals and antioxidant status following pylorus ligation induced gastric mucosal injury in rats. *Pharmacological Research*, 38 (2), 125–132. doi: 10.1006/phrs.1998.0343
11. Takeuchi, K., Okada, M., Niida, H., Okabe, S. (1999). *J. of Pharmacol. And Exp. Therapeutics*, 248 (2), 836 – 841.
12. Whelton, A. (1995). Renal Effects of Over-the-Counter Analgesics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35 (5), 454–463. doi: 10.1002/j.1552-4604.1995.tb04088.x
13. Sidorov, K. K. (1973). *Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv*. Moscow: Meditsina, 13, 47 – 51.

Відомості про авторів:

Волковой В. А., д-р мед. наук, професор кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8049-6792>

Шахватова Н. М., аспірант кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

Ерьоменко Р. Ф., д-р біол. наук, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8868-8935>

Деркач Н. В., канд. біол. наук, доцент кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8827-3534>

Карабут Л. В., канд. мед. наук, доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua.

Information about authors:

Volkovoy V., Doctor of Medical Sciences, professor of the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8049-6792>

Shakhvatova N., postgraduate student of the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

Yeremenko R., Doctor of Biological Sciences, head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8868-8935>

Derkach N., candidate of Biological Sciences, associate professor of the department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8827-3534>

Karabut L., candidate of Medical Sciences, associate professor of the department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

Сведения об авторах:

Волковой В. А., д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8049-6792>

Шахватова Н. М., аспирант кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

Ерьоменко Р. Ф., д-р биол. наук, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0001-8868-8935>

Деркач Н. В., канд. биол. наук, доцент кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua. ORCID – <http://orcid.org/0000-0002-8827-3534>

Карабут Л. В., канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: patology@ukrfa.kharkov.ua

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

Надійшла до редакції 10.10.2017 р.