

2. Бурлакова Е.Б. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М., 1976.
3. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра: Сборник трудов V Международной конференции Биоантиоксидант. М., 1998.
4. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д.- Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.-М.- 1995.-272 С.

## STUDY LOCAL IRRITANT AND ALLERGENIC PROPERTIES OF THE DRUG EMIDONOL 10%

*Engasheva E.S., Novikov D.D., Tuhfatova R.F., Kuznetsov Y.E.*

**Key words:** *emidonol 10% solution, local irritant and allergenic properties, rabbits, guinea pigs.*

*Drug has no local irritant and does not cause an allergic reaction in the animals tested doses.*

УДК 619:615.015.4

### КУМУЛЯТИВНЫЕ СВОЙСТВА ПРЕПАРАТА ЭМИДОНОЛ 10%

*Е.С. Енгашева, кандидат ветеринарных наук, ООО «НВЦ Агроветзащита», г. Москва,  
(495) 721-49-82, nauka@vetmag.ru*

*В.В. Напалкова, кандидат биологических наук, ФГБУ «ВГНКИ» г. Москва,  
napalkova\_v@mail.ru*

*Ю. Е. Кузнецов, кандидат ветеринарных наук, ассистент кафедры паразитологии  
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной  
медицины», Fish2017@yandex.ru*

*Р. Ф. Тухфатова, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и  
токсикологии им. И. Е. Мозгова ФГБОУ ВПО МГАВМиБ, regiof@yandex.ru*

**Ключевые слова:** *крысы, эмидонол 10% раствор, кумуляция.*

*Эмидонол 10% обладает слабовыраженной как материальной, так и функциональной кумуляцией, проявляющейся только в результате получения в конце эксперимента больших суммарных доз, в несколько раз превышающих рекомендуемую для практического применения.*

Введение. Лекарственное средство Эмидонол 10% относится к антиоксидантным препаратам. Механизм действия эмидонола заключается в специфическом влиянии на

энергетический обмен посредством снижения интенсивности перекисного окисления липидов в мембранных клетках и связывания свободных радикалов, что приводит к увеличению степени энергизации клеток в условиях кислородной недостаточности. В лечебной практике препарат находит все большее применение.

Фирмой ООО «НВЦ Агроветзащита» разработан и представлен для изучения кумулятивных свойств препарат Эмидонол 10% в форме раствора для парентерального применения, который содержит в 1 мл в качестве действующего вещества субстанцию эмидонол\* – 100 мг и вспомогательное вещество.

Материалы и методы исследований. Использовался метод, рекомендованный для нетоксичных соединений (Беленький М.Л., 1963, Методы определения токсичности и опасности химических веществ, 1970). Препарат вводился в желудок белых крыс в постоянной дозе, составляющей 1/5 от максимально-введенной дозы (МПД) 10,15 г/кг, т.е. ежедневно вводимая доза составляла 2,0 г/кг, с постоянной корректировкой дозы в зависимости от массы тела животных. Учитывали как материальную (гибель животных), так и функциональную кумуляцию. При изучении функциональной кумуляции проводилась оценка ряда показателей: регистрировалась масса тела, измерялась ректальная температура, определялся суммационно-пороговый показатель (СПП), проводился анализ периферической крови (гемоглобин, лейкоциты, эритроциты), регистрировались некоторые поведенческие реакции животных. Длительность эксперимента 15 дней. Всего введено 3 МПД, введенных однократно.

Результаты исследований и их обсуждение.

На основании полученных результатов (таб. 1) проведен расчет среднесмертельной дозы в повторном эксперименте. Поскольку 100% гибель получить не удалось, использовать формулу Кербера для определения  $LD_{50-n}$  не представляется возможным. Поэтому этот параметр, а также  $LD_{16}$ ,  $LD_{84}$  и  $LD_{100}$  были рассчитаны с помощью графического метода анализа «доза – эффект». Для этого результаты гибели животных от каждой из суммарных доз были нанесены на график в двойном логарифмическом масштабе, а затем аппроксимированы прямой. От точек, соответствующих введенным дозам, был опущен перпендикуляр до пересечения с осью абсцисс. С помощью полученного графика определены названные параметры токсичности, которые составили –  $LD_{16}=24,3$  г/кг;  $LD_{50}=32$  г/кг;  $LD_{84}=41,0$  г/кг;  $LD_{100}=50,0$  г/кг.

Стандартная ошибка устанавливалась по формуле Гаддама  $S=(K \times s \times d) / n$ ; где  $K=0.564$ ;  $d$  (средняя интервала между дозами)=2,0;  $s=(LD_{84} - LD_{16})/2=(42-24,3)/2=8,35$  г/кг.

**Таблица 1. Результаты определения гибели животных в подостром эксперименте**

Суммарная доза, г/кг	Гибель животных		Дни гибели
	Количество	%	
22,0	0/10	0	1-11
24,0	1/10	10	12
26,0	2/10	30	13
28,0	4/10	40	14
30,0	5/10	50	15

При этом использовались результаты таблицы №2.

**Таблица 2. Данные к определению  $LD_{50n}$  в условиях повторного введения препарата Эмидонол 10% в желудок белых крыс.**

Доза, г/кг	22,0		24,0		26,0		28,0		30,0
Выжило	10		9		8		6		5
Погибло	0		1		2		4		5
Z	0,5		1,5		3,0		4,5		
D	2,0		2,0		2,0		2,0		
Zd	1,0		3,0		6,0		9,0		

Обозначения: Z- среднее арифметическое из числа животных, у которых отмечен учитываемый эффект под влиянием 2-х смежных доз; d- интервал между двумя смежными дозами.

В результате стандартная ошибка ( $\pm S$ ) составила:

$$S = \frac{\sqrt{0.564 \times 8.35 \times 2.0}}{10} = 0.97 \text{ г/кг}$$

Таким образом, расчетная  $LD_{50n}$  Эмидонола 10% в условиях повторного введения в желудок белых крыс составляет  $32,0 \pm 0,97$  г/кг массы тела.

Коэффициент кумуляции, как правило, рассчитывается по отношению средние эффективных доз подострого и острого опытов. Однако, поскольку  $LD_{50}$  в остром опыте определить не удалось,  $K_{кум}$  определяется по следующему соотношению:

$$K_{кум} = \frac{LD_{50n}}{МПД \text{ (максимально-переносимая доза)}}$$

В результате данный коэффициент составил – 3,2, что согласно классификации Ю.С. Кагана, относит препарат Эмидонол 10% к умеренно кумулятивным соединениям (3 класс опасности).

Для выявления функциональной кумуляции животные обследовались на 5, 10 и 15 дни опыта (при этом животные получили суммарные дозы – 10, 20 и 30 г/кг, соответственно). Результаты представлены в таблицах 5-6.

В таблице 3 представлены результаты изменения массы тела животных и суммационно-пороговый показатель (СПП).

**Таблица 3. Масса тела и суммационно-пороговый показатель у крыс в условиях подострого воздействия Эмидонола 10%**

Показатели	группа	5 день (n=10)	10 день (n=10)	15 день (n=9)
Масса тела (г)	Контроль	190,5±2,5	209,8±2,1	222,4±2,5
	опыт	185,8±2,8	198,5±2,0	219,3±3,2
СПП, усл.ед	Контроль	3,3±0,8	3,4±0,5	3,3±0,4
	опыт	3,2±0,5	3,6±0,6	5,5±0,5 P<0,05
	Восстановительный период	-	-	K-3,5±0,9 Op-3,8±1,2

Как следует из таблицы, у опытных животных, на 15 день после получения суммарной дозы 30 г/кг отмечалось повышение суммационно-порогового показателя (СПП) (при P<0,05), и, как следствие, заторможенность животных. Восстановление СПП наступало уже через 3 дня после прекращения дачи препарата.

Результаты изменения ректальной температуры, анализа гематологических показателей и некоторых поведенческих реакций животных представлены в таблице 4.

Как следует из представленных данных, все показатели, характеризующие функциональное состояние периферической крови, а также ректальная температура у опытных животных достоверно не отличались от контроля на всем протяжении опыта.

Что касается поведенческих показателей, - наблюдалась некоторая тенденция к их снижению у опытных животных на 15 день воздействия, однако разница по сравнению с контролем была статистически не достоверной.

**Таблица 4. Состояние некоторых функциональных показателей крыс в подостром эксперименте.**

Показатели	Группы	5 день	10 день	14 день
Гемоглобин, г/л	Контроль	113,2±2,1	111,7±2,4	112,6±2,1
	Опыт	112,9±3,1	110,4±2,8	113,0±2,9
Лейкоциты, х 10 <sup>9</sup> /л	Контроль	11,3±2,1	12,1±2,3	12,8±2,5
	Опыт	10,9±2,4	12,8±2,4	13,1±2,1
Эритроциты, х 10 <sup>12</sup> /л	Контроль	5,4±0,35	5,8±0,31	6,1±0,32
	Опыт	6,1±0,41	6,3±0,45	5,6±0,45
Ректальная температура, °С	Контроль	37,1±0,25	37,2±0,21	37,2±0,5
	Опыт	36,9±0,3	37,5±0,20	36,9±0,5
«Тест вставания», (за 3 мин.)	Контроль	5,8±1,45	5,8±1,05	6,3±1,19
	Опыт	5,5±1,35	6,1±1,30	5,6±1,52
«Горизонтальный стержень» (сек.)	Контроль	32,3±2,5	33,8±2,3	31,2±2,5
	Опыт	33,4±2,1	40,1±3,1	29,9±2,1

Заключение. Эмидонол 10% обладает слабовыраженной как материальной, так и функциональной кумуляцией, проявляющейся только в результате получения в конце

эксперимента больших суммарных доз, в несколько раз превышающих рекомендуемую для практического применения.

#### **Библиографический список:**

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / 2-ое изд. переработ. доп.- Л.: Мед. Литература, 1963. с.152 , 81-101.
2. Бурлакова Е.Б. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М., 1976.
3. Бурлакова Е.Б. Биоантиоксиданты вчера, сегодня, завтра: Сборник трудов V Международной конференции Биоантиоксидант. М., 1998.
4. Вальдман А.В., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Тилекеева У.М., Дюмаев К.М.- Влияние производных 3-оксипиридина на центральную нервную систему.- Бюлл. эксп. биол. и мед.-1985.-Т. ХСIX.- № 1.- С. 60-62.
5. Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Маркина Н.В. и др. Возможные механизмы действия мембраноактивных веществ с антиоксидантными свойствами в экстремальных ситуациях: Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта/Под редакцией С.Б. Середенина. М., 1990.
6. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д.- Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС.-М.- 1995.-272 С.

## **CUMULATIVE PROPERTIES OF THE DRUG EMIDONOL 10%**

*Engasheva E.S., Napalkova V.V., Kuznetsov Y.E., Tuhfatova R.F.*

**Key words:** *rat, emidonol 10% solution, cumulation.*

*Emidonol 10% have mild, both material and functional cumulation, which is manifested only as a result of the end of the experiment large total doses several times higher than recommended for practical use.*

УДК 619:615.015.4

## **МУТАГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭМИДОНОЛА 10%**

*Е.С. Енгашева, кандидат ветеринарных наук, ООО «НВЦ Агроветзащита», г. Москва, (495) 721-49-82, nauka@vetmag.ru*

*Р. Ф. Тухфатова, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и токсикологии им. И. Е. Мозгова ФГБОУ ВПО МГАВМиБ, regiof@yandex.ru*

*Н.П. Бирюкова, кандидат биологических наук, ФГБУ «ВГНКИ», г. Москва, birnp@yandex.ru*