

## ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ СПРЯМОВАНОЇ НЕЙРОІМУНОМОДУЛЯЦІЇ ШЛЯХОМ АДЕКВАТНОГО БІОСТИМУЛЮЮЧОГО ВПЛИВУ НА ЗОРОВУ СЕНСОРНУ СИСТЕМУ

Авторами наведено патогенетичне обґрунтування можливості використання біоактивації морфологічних структур зорової сенсорної системи з метою адекватного впливу на процеси нейроімуномодуляції, викладені фундаментальні концептуальні положення щодо доцільності застосування спрямованої нейроімуномодуляції в клінічній практиці.

**Ключові слова:** нейроімуномодуляція, зорова сенсорна система, імунокорекція.

## THEORETIC METHODOLOGICAL GROUND OF CLINICAL APPLICATION OF DIRECTED NEUROIMMUNOMODULATION BY ACTIVATING BIOSTIMULATING INFLUENCE ON VISUAL SENSORY SYSTEM

The authors present the pathogenetical ground of possibility of the use of bioactivating of morphofunctional structures of the visual sensory system with the purpose of adequate influence on the processes of neuroimmunomodulation; fundamental conceptual positions as for expedience of application of directed neuroimmunomodulation at clinical practice are expounded.

**Key words:** neuroimmunomodulation, visual sensory system, immunocorrection.

УДК 615.9:612.014.46

О. Є. Левченко, канд. мед. наук, доц.

## ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ

Українська військово-медична академія, Київ

## Вступ

Отруйні речовини подразливої дії входять до арсеналу засобів масового хімічного ураження, призначених до застосування як за воєнного, так і за мирного часу. Історія та сьогодення свідчать про неодноразові випадки їх використання і збройними силами для воєнних цілей, і силовими правоохоронними структурами як «поліцейських газів» [1–3].

Однією з провідних вимог до таких подразливих речовин (ПР) і головною науково-практичною проблемою медико-токсикологічної оцінки, що розв'язується в процесі створення ПР, є безпека при їх застосуванні й, зокрема, відсутність або незначущість резорбтивної токсичної дії при гострому отруєнні навіть високими дозами. Інтегральним

показником загальнобіологічної активності й, у першу чергу, безпеки ПР є їх гостра токсичність.

Разом із традиційно відомими CS, CR, хлорацетофеноном останніми роками заслуговують увагу, з точки зору необхідності всебічної токсикологічної оцінки, порівняно нові ПР: капсаїцин і морфолід пеларгонової кислоти (МПК) [4; 5]. Дані про їх гостру токсичність, зокрема хімічно чистих зразків, є фрагментарними, недостатньо і не всебічно оціненими. Відсутній порівняльний аналіз гострої токсичності капсаїцину та МПК, що необхідно для визначення перспектив створення на їх основі ефективних і безпечних подразливих рецептур.

**Метою** роботи було визначити на експериментальних тваринах показники гострої смер-

тельної токсичності капсаїцину та МПК і провести їх порівняльну оцінку.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктом даного дослідження була токсичність подразливих отруйних речовин, предметом дослідів — показники летальної токсичної дії ПР при їх пероральному шляху надходження. Використані методи — токсикологічні, статистичні. Матеріалами досліджень були лабораторні тварини та хімічно чисті ПР — капсаїцин і МПК.

Гостра токсичність вивчена на дрібних лабораторних тваринах — статевозрілих білих мишах, білих щурах і морських свинках. Речовини МПК, капсаїцин вводили у вигляді емульсії у соняшниковій олії однократно перорально за допомо-

**Параметри гострої токсичності  
морфоліду пеларгонової кислоти і капсаїцину  
у лабораторних тварин при пероральному шляху введення**

Вид тварин	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	% загибелі тварин	N'	fLD <sub>50</sub>	LD <sub>16</sub> , мг/кг	LD <sub>84</sub> , мг/кг	LD <sub>50</sub> з довірчими межами 95 %, мг/кг
<b>МПК</b>								
Білі миші	800,0	5	20,0	25	1,4	750,0	2450,0	1690,0 (1207,0÷2366,0)
	1000,0	5	20,0					
	1500,0	5	40,0					
	2000,0	5	60,0					
	2500,0	5	80,0					
Білі щури	900,0	5	20,0	25	1,4	950,0	3290,0	2210 (1579,0÷3094,0)
	1500,0	5	20,0					
	2000,0	5	60,0					
	3000,0	5	60,0					
	4000,0	5	80,0					
Морські свинки	1260,0	2	0/2*	Метод В. Б. Прозоровського і співавторів			1630,0 (1087,0÷2267,0)	
	1580,0	2	1/2					
	2000,0	2	2/2					
	2500,0	2	2/2					
<b>Капсаїцин</b>								
Білі миші	70,0	5	20,0	30	1,29	68,0	190,0	140,0 (108,5÷180,6)
	90,0	5	20,0					
	110,0	5	40,0					
	130,0	5	40,0					
	170,0	5	60,0					
	200,0	5	80,0					
Білі щури	100,0	5	20,0	25	1,36	110,0	310,0	220,0 (161,8÷299,2)
	150,0	5	20,0					
	200,0	5	40,0					
	250,0	5	60,0					
	300,0	5	80,0					
Морські свинки	158,0	2	0/2*	Метод В. Б. Прозоровського і співавторів			205,0 (146,0÷287,6)	
	200,0	2	1/2					
	250,0	2	2/2					
	316,0	2	2/2					

*Примітка.* У табл. 1 і 2: \* — у чисельнику — кількість тварин, що загинули, у знаменнику — загальна кількість тварин у групі.

гою спеціальної голки-насадки з оливою. Параметри гострої токсичності при введенні тваринам *per os* капсаїцину отримані при випробуванні зростаючих доз речовини, що знаходились у межах 70,0–316,0 мг/кг. Тваринам перорально вводили МПК у дозах, які збільшували від 800,0 до 4000,0 мг/кг.

Основним критерієм для оцінки ступеня токсичності ПР слугувала величина показника LD<sub>50</sub>, який виражали у міліграмах на кілограм маси тіла тварини і розраховували за методом Літчфілда і Уїлкоксона [6]. Для морських свинок LD<sub>50</sub> МПК, капсаїцину визначали за методом В. Б. Прозоровського і співавторів [7].

Разом із середньосмертельними дозами, що є основними показниками токсичності, розраховано низку параметрів, які дозволяють характеризувати токсичність хімічної речовини з точки зору особливостей небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння [8; 9].

Коефіцієнти кумуляції та виводової чутливості визначали й оцінювали за загальновідомими методами [10; 11]. Кумулятивні властивості МПК вивчалися в досліджах на білих мишах і щурах. Іритант вводили перорально у вигляді розчину в соняшниковій олії протягом 24 діб. Первинна доза МПК, призначена для одноразового введення, становила 10 % LD<sub>50</sub>; для мишей і щурів ці дози дорівнювали відповідно 169,0 і 221,0 мг/кг. Надалі через кожні 4 доби доза препарату збільшувалася на 5 % від LD<sub>50</sub> для того, щоб в останні 4 доби тварини отримували по 35 % LD<sub>50</sub>. При розрахунку загибелі тварин отримані ними дози підсумовувалися.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Отримано дані про параметри гострої токсичності при пероральному введенні тваринам капсаїцину (табл. 1).

З результатів досліджень випливає, що в цілому за серед-

ньосмертельними дозами при введенні в шлунок різним видам тварин найменш токсичною речовиною є МПК (в 8,0–12,1 разу), ніж капсаїцин.

Величина коефіцієнта кумуляції хімічних речовин менше 1 свідчить про наявність кумулятивних властивостей у цих отрут. Коефіцієнти кумуляції МПК (табл. 2) для мишей і щурів значно перевищують 1, що дозволяє висловити припущення про відсутність при пероральному надходженні МПК явища матеріальної кумуляції в організмі піддослідних тварин і наявність резистенції.

Показники небезпеки розвитку гострого смертельного отруєння наводяться в табл. 3. Величини абсолютної токсичності (1/LD<sub>50</sub>) свідчать, при порівнянні МПК і капсаїцину, про низьку, що відрізняється на порядок, гостру токсичність МПК.

За показниками варіабельності смертельних доз (LD<sub>84</sub>/LD<sub>16</sub>) і функції кута нахилу прямої доза-ефект (S) також порівнювали небезпеку ПР, що досліджувалися. Менша за цифровим вираженням варіабельність смертельної дози та значення S≤2 свідчать про високу небезпеку розвитку отруєння

Таблиця 2

**Показники здатності  
морфоліду пеларгонової кислоти до кумуляції**

Доба спостереження	Доза речовини, мг/кг			Ефект*	Загибель тварин, %	LD <sub>50</sub> , мг/кг	Коефіцієнт кумуляції
	щодо бова	сумарна за кожні 4 доби	сумарна за весь термін				
Білі миші							
1–4	169,0	676,0	676,0	0/12	0	7300,0	4,32
5–8	253,5	1014,0	1690,0	0/12	0		
9–12	338,0	1352,0	3042,0	0/12	0		
13–16	422,5	1690,0	4732,0	1/12	8,33		
17–20	507,0	2028,0	6760,0	6/12	50,0		
21–24	591,5	2366,0	9126,0	8/12	75,0		
Білі щури							
1–4	221,0	884,0	884,0	0/8	0	13600,0	6,15
5–8	331,5	1326,0	2210,0	0/8	0		
9–12	442,0	1768,0	3978,0	0/8	0		
13–16	552,5	2210,0	6188,0	0/8	0		
17–20	663,0	2652,0	8840,0	1/8	12,5		
21–24	773,5	3094,0	11934,0	2/8	25,0		

Таблиця 3

**Показники небезпеки розвитку смертельного отруєння при пероральному введенні подразливих речовин**

Показники	МПК	Капсаїцин
Величина абсолютної токсичності, 1/LD <sub>50</sub>		
Білі миші	0,000592	0,0071
Білі щури	0,000453	0,0046
Морські свинки	0,000614	0,0049
Варіабельність смертельних доз, LD <sub>84</sub> /LD <sub>16</sub>		
Білі миші	3,27	2,79
Білі щури	3,46	2,82
Функція кута нахилу прямої доза-ефект, S		
Білі миші	1,78	1,66
Білі щури	1,82	1,75
Показник небезпеки розвитку смертельного отруєння, 1/LD <sub>50</sub> · S		
Білі миші	0,001054	0,011786
Білі щури	0,000825	0,008050
КВЧ	1,36	1,57

будь-якою хімічною речовиною [8].

Щодо ПР, використаних у дослідженнях, то показник S для МПК наближається до 2. Ці ж показники для капсаїцину значно менші 2.

Показник, що характеризує варіабельність смертельних доз при пероральному отруєнні у дослідах на різних видах тва-

рин, також є для МПК більшим порівняно з капсаїцином.

Сумарна токсичність (1/LD<sub>50</sub> × S), відома як показник небезпеки розвитку смертельного отруєння, є найменшою для МПК, відрізняючись від капсаїцину на порядок.

Значення середньосмертельних доз і показників абсолютної токсичності демонструють,

що токсичність МПК значно нижча, ніж у капсаїцину.

Показники варіабельності смертельних доз і функції кута нахилу прямої доза-ефект дозволяють зробити припущення про найменшу небезпеку розвитку смертельного перорального отруєння у МПК. За значеннями саме величини S, МПК і капсаїцин можна віднести до речовин із високою небезпекою розвитку смертельного отруєння. За показником 1/LD<sub>50</sub> · S досліджувані речовини можна розмістити в ряд за зростанням цифрових значень цієї характеристики токсичності та небезпеки розвитку смертельного отруєння при пероральному шляху надходження таким чином: МПК < капсаїцин.

Існування різниці величин LD<sub>50</sub> та інших показників токсичності кожної з ПР, що вивчалися, для різних видів експериментальних тварин стало підставою для розрахунку коефіцієнта видової чутливості (КВЧ) при резорбтивній дії іритантів унаслідок їх перорального введення. Цей коефіцієнт дозволяє визначити наявність та оцінити ступінь видової чутливості.

Значення розрахованих КВЧ ПР наводяться в табл. 3. Оскільки згідно з класифікацією хімічних речовин за КВЧ [8], ПР речовини, що досліджувалися, мають зазначений показник менше 3, то до них, при проявах токсичного впливу в умовах перорального шляху надходження, видову чутливість можна вважати невираженою.

Перебіг інтоксикації тварин при пероральному введенні зазначених вище доз ПР, що досліджувались, ідентичний для всіх видів тварин і характеризується початковим підвищенням їх рухової активності (через 5–20 хв), збудженням й агресивністю, появою ознак подразнення слизової оболонки верхніх дихальних шляхів (специфічною реакцією почухування ділянки носових ходів, ринореєю), очей (у вигляді незначного звуження очної щілини,

птозу, блефаротиків, блефароспазму, лакримації). Через 30 хв–2 год з'являються гіподинамія, зниження м'язового тону. Загибель тварин при гострому отруєнні, як правило, настає протягом 6–48 год після введення речовини. Деякі тварини гинули протягом 1–5 діб. Смерть наставала від припинення дихання.

### Висновки

1. Згідно з класифікацією небезпеки речовин за ступенем впливу на організм (ГОСТ 12.1.007-76) [12] та з урахуванням отриманих показників  $LD_{50}$  у результаті експериментів на різних видах тварин з ентеральним введенням, можна зробити висновок, що МПК та капсаїцин слід зарахувати до III класу небезпеки хімічних речовин, помірно небезпечних речовин.

2. Використовуючи класифікацію С. Д. Заугольникова і співавторів [13], вивчені ПР за парентеральною токсичністю, зокрема за значеннями  $LD_{50}$ , можна оцінити капсаїцин як помірно токсичну, а МПК як малотоксичну отруту.

3. За токсичністю та небезпекою розвитку смертельного отруєння вивчені ПР розподіляються у такий ряд за зростанням: МПК < капсаїцин. З урахуванням окремих характеристик МПК (варіабельності смертельних доз і функції кута нахилу прямої доза-ефект), капсаїцин можна зарахувати до речовин із високою небезпекою розвитку смертельного отруєн-

ня. Але в цілому, величини  $LD_{50}$  та інтегральні показники токсичності й небезпеки розвитку смертельного отруєння підтверджують вказану послідовність цих ПР у ряду зростання: МПК < капсаїцин.

4. З точки зору використання як діючих агентів у одно- та багатокомпонентних подразливих рецептурах спеціального призначення, заслуговує на увагу МПК. Вона є найменш токсичною з-поміж досліджених ПР і при цьому не має здатності до кумуляції.

5. Беручи до уваги значення КВЧ, видова чутливість до всіх ПР і рецептур, з точки зору смертельного отруєння при їх введенні *per os*, не виражена, тобто за певних умов вони у визначених умовах не мають видової чутливості.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Sidell F. R. Medical aspects of Chemical and Biological warfare : Textbook of Military Medicine. Part 1. Warfare, Weaponry and the Casualty / F. R. Sidell, Ernest T. Takafuji, David R. Franz. — 1997. — 721 p.
2. Medical Management of Chemical Casualties : Handbook / US Army medical research institute of chemical defence, Chemical Casualty Care Division. — 1999. — 293 p.
3. Зайцев Г. И. Судебно-медицинские аспекты массовых поражений раздражителями / Г. И. Зайцев, О. А. Быковская, Ю. Н. Лейкин // Правовые и организационные вопросы судебной медицины и экспертной практики : сб. науч. работ. — Киров. гос. мед. ин-т, 1997. — Ч. 2. — С. 127-131.
4. Лапина Н. В. Особенности хронической интоксикации при энтеральном поступлении морфолоида пеларгоновой кислоты / Н. В. Лапина, Р. И.

Глухова, Л. А. Муковский // Токсикол. вестник. — 2005. — № 2. — С. 26-29.

5. Effect of oleoresin capsicum (OC) and ortho-chlorobenzylidene malononitrile (CS) on ciliary beat frequency / S. Delamanche, P. Desforges, S. Morio [et al.] // Toxicology. — 2001. — Vol. 165, N 2. — P. 79-85.

6. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. — Рига : Изд-во АН Латв. ССР, 1959. — 113 с.

7. Прозоровский В. Б. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки / В. Б. Прозоровский, М. П. Прозоровская, В. М. Демченко // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 4. — С. 497-502.

8. Саноцкий И. В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И. В. Саноцкий, И. П. Уланова. — М. : Медицина, 1975. — 327 с.

9. Саноцкий И. В. Основные понятия токсикологии / И. В. Саноцкий // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М. : Медицина, 1970. — С. 101-108.

10. Уланова И. П. Определение кумулятивных свойств профессиональных ядов / И. П. Уланова, К. К. Сидоров, А. И. Халепко // Там же. — С. 9-29.

11. Саноцкий И. В. Расчет коэффициента запаса при экспериментальном определении предельно-допустимых концентраций промышленных ядов / И. В. Саноцкий // Промышленная токсикология и клиника профессиональных заболеваний химической этиологии. — М. : Медицина, 1962. — С. 35-37.

12. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. — М., 1976.

13. Куценко С. А. Основы токсикологии / С. А. Куценко. — СПб. : ООО «Издательство Фолиант», 2004. — 675 с.

УДК 615.9:612.014.46

О. Є. Левченко

### ПАРАМЕТРИ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПОДРАЗЛИВИХ РЕЧОВИН КАПСАЇЦИНУ І МОРФОЛІДУ ПЕЛАРГОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ОТРУЄННІ

У статті наведено й оцінено параметри гострої токсичності капсаїцину та морфоліду пеларгонової кислоти (МПК) при ентеральному введенні експериментальним тваринам. У результаті порівняльного аналізу зроблено висновок про більшу, при даному шляху надходження, летальну токсичність і небезпеку розвитку гострого смертельного отруєння у капсаїцину, ніж у МПК.

**Ключові слова:** капсаїцин, морфолід пеларгонової кислоти, гостра токсичність, ентеральне введення.

UDC 615.9:612.014.46

O. Ye. Levchenko

### PARAMETERS OF ACUTE TOXICITY OF IRRITATING AGENTS OF CAPSAICIN AND PELARGONIC ACID MORPHOLIDE AT INTERNAL INTOXICATION

In the article parameters of acute toxicity of capsaicin and pelargonic acid morpholide (PAM) at internal introduction to experimental animals are presented and appraised. As a result of comparative analysis a conclusion is done about greater, at this way of introduction, lethal toxicity and danger of development of the acute mortal poisoning of capsaicin, than PAM.

**Key words:** capsaicin, pelargonic acid morpholide, acute toxicity, internal introduction.