

трамедулярним остеосинтезом. Він ґрунтувався на врахуванні класифікаційного типу перелому та особливостей клінічного випадку (наявність політрауми, відкритий або закритий перелом, локалізація перелому та ін.). Клінічна апробація розробленої схеми показала можливість зменшити кількість ускладнень та полішити результати лікування постраждалих за рахунок уточнення показань до застосування кожного з видів остеосинтезу, що дає підстави для подальшого вивчення її ефективності.

**V.G.Klimovitsky, V.Yu.Chernysh, Lafi Hatem.**  
**Differentiated approach to choose the way of osteosynthesis of the extraarticular fractures of tibial bone. Donetsk Ukraine.**

**Key words:** bones of tibia, extraarticular fractures, choice of the way of osteosynthesis.

The article includes the scheme of choosing the variant of osteosynthesis of the extraarticular tibial bone fractures which was elaborated by the authors. The choice was between the external osteosynthesis, bone plate osteosynthesis and intramedullary locking nailing. It was based on the taking into consideration of the type of fracture and peculiarities of the clinical case (polytrauma or isolated trauma, open or closed fracture, localization of fracture etc.). Clinical testing of the elaborated scheme has shown the possibility to reduce the number of complications and to improve the results of the treatment due to the more accurate definition of the indications for each type of osteosynthesis using. It gives us the base to continue studying efficiency of this scheme.

Надійшла до редакції 10.02.2013 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013  
УДК 661.718.6: 616.831 – 001 – 092.9

## Сравнительная токсикометрия потенциального церебропротектора ВИТАГЕРМ-2 в норме и на модели закрытой черепно-мозговой травмы

А.И.Ниженковский, В.Д.Лукьянчук, Д.С.Кравец,  
В.С.Федорова, И.И.Сейфуллина, Е.Е.Марцинко, О.Г.Песарогло

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет», Одесский национальный университет им. И.И.Мечникова  
Луганск, Одесса, Украина

На основании полученных в эксперименте данных о гибели животных в зависимости от вводимых доз ВИТАГЕРМ-2 построена зависимость, которая послужила методической основой для последующего вычисления основных параметров токсичности ( $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{84}$ ,  $LD_{99}$ ). Установлено, что ВИТАГЕРМ-2 в условиях внутрибрюшинного введения относится к IV классу токсичности, т.е. к «малотоксичным» веществам. Проведенная экстраполяция полученных экспериментальных данных на человека с учетом констант биологической активности и вычисления на их ос-

нове соответствующих параметров, характеризующих степень риска возникновения острого смертельного отравления исследуемым церебропротектором, позволяет прийти к заключению, что потенциальное средство фармако-терапии закрытой черепно-мозговой травмы является малотоксичным и практически безопасным соединением не только для животных, но и для человека в условиях парентерального применения.

**Ключевые слова:** ВИТАГЕРМ-2, токсикометрия, закрытая черепно-мозговая травма.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время исследователи, разрабатывающие приоритетные вопросы современной фармакологической науки в части изыскания новых лекарственных средств органических и элементоорганических соединений различной химической структуры и биологического действия, уделяют огромное внимание проблеме лекарственной токсикологии и безопасности применения лекарств в клинической практике [1].

Центральное место в доклиническом изучении потенциальных лекарственных средств занимает их токсикометрический анализ, который составляет методологическую основу оценки соотношения «польза/риск» будущего лекарства.

Ранее проведенными исследованиями показано, что на модели закрытой черепно-мозговой травмы (ЗЧМТ) выраженной церебропротекторной активностью обладает координационное соединение на основе германия и диэтилентриаминпентауксусной кислоты с натрием – ВИТАГЕРМ-2.

Целью исследования было провести сравнительный токсикометрический анализ ВИТАГЕРМ-2 в норме и на модели закрытой черепно-мозговой травмы.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на белых беспородных крысах обоих полов массой 160-200 г, содержащихся на стандартном рационе в условиях вивария университета, согласно методическим рекомендациям «Доклинические исследования лекарственных средств» [2].

Экспериментальной моделью ЗЧМТ служил патологический процесс, развивающийся у животных после нанесения им дозированного по силе и ориентированного по локализации удара грузом массой 45 г с высоты свободного падения на теменную область черепа крыс. Удар наносился с помощью специального устройства, который был разработан на кафедре фармакологии ГЗ «Луганский государственный медицинский университет» [3].

Исследуемое соединение вводили в виде 2% водного раствора внутривентриально однократно в различных дозах: 200, 400, 600, 800 и 1200 мг/кг.

Параметры токсичности ( $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{84}$ ,  $LD_{99}$ ) рассчитывали с помощью пробит-анализа путем выравнивания методом наименьших квадратов кривых летальности [4]. Показате-

ли опасности развития острого смертельного отравления (величина, обратная среднесмертельной дозе (абсолютная токсичность), –  $1/LD_{50}$ , диапазон смертельных доз (зона острого токсического действия) –  $LD_{84}/LD_{16}$ , функция угла наклона (вариабельность смертельных доз) –  $S$ , суммарный показатель токсичности –  $1/(LD_{50} \cdot S)$ , тангенс угла наклона кривой летальности –  $tg\alpha$ , а также интегральный показатель токсичности –  $1/LD_{50} \cdot tg\alpha$ ) вычисляли на основании летальных доз и тангенса угла наклона кривых летальности по общепринятым методикам [5-8].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании полученных в эксперименте данных о гибели животных в зависимости от вводимых доз ВИТАГЕРМ-2 построена зависимость, которая послужила методической основой для последующего вычисления основных параметров токсичности ( $LD_{16}$ ,  $LD_{50}$ ,  $LD_{84}$ ,  $LD_{99}$ ), величины которых приведены на рис. 1. Важно заметить, что ошибка средней каждого из идентифицированных параметров находится в пределах 2-3%, указывающая на корректность планирования постановки данного токсикологического эксперимента.

Оценивая степень токсичности ВИТАГЕРМ-2 в условиях внутривентриального введения согласно классификации [9], представляется возможным констатировать, что ВИТАГЕРМ-2 относится к IV классу токсичности, т.е. к «малотоксичным» веществам.

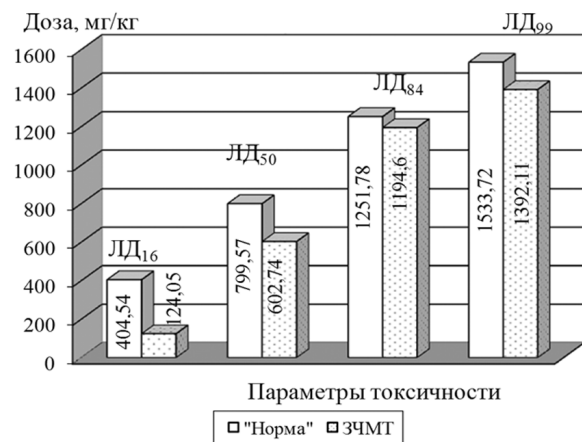


Рис. 1. Параметры острой токсичности (мг/кг) ВИТАГЕРМ-2 для белых крыс в норме и при ЗЧМТ в условиях однократного внутривентриального его введения.

ТАБЛИЦА 1

**Параметры потенциальной и реальной опасности возникновения  
острого смертельного отравления ВИТАГЕРМ-2 в условиях однократного  
внутрибрюшинного поступления его в организм животных**

Статистический показатель	$1/LD_{50}$	$LD_{84}/LD_{16}$	S	$1/LD_{50} \cdot S$	tg $\alpha$	$1/LD_{50} \cdot tg\alpha$
Норма						
M	$1,25 \times 10^{-3}$	3,09	1,77	$5,29 \times 10^{-3}$	4,23	$7,06 \times 10^{-4}$
$\pm m$	$0,14 \times 10^{-3}$	0,29	0,12	$0,47 \times 10^{-3}$	0,36	$0,64 \times 10^{-4}$
ЗЧМТ						
M	$1,66 \times 10^{-3}$	9,63	3,42	$3,75 \times 10^{-3}$	2,26	$4,85 \times 10^{-4}$
$\pm m$	$0,16 \times 10^{-3}$	0,82	0,29	$0,31 \times 10^{-3}$	0,19	$0,34 \times 10^{-4}$
P	>0,05	<0,001	<0,002	<0,05	<0,005	<0,05

*Примечание:* P – в сравнении с нормой.

Анализируя величину такого ключевого параметра острой токсичности, как  $LD_{50}$ , обращает на себя внимание его снижение в группе животных с ЗЧМТ в 1,33 раза в сравнении с нормой. Такое положение дел прежде всего свидетельствует о некотором увеличении токсичности ВИТАГЕРМ-2 в условиях изучаемой формы травматической болезни. Это обстоятельство может быть связано, как нам представляется, с угнетением метаболических процессов в организме (центрального генеза) в результате структурно-функционального повреждения головного мозга. Однако при этом нельзя исключать и возможность угнетения функционирования экскреторно-элиминационных процессов в условиях ЗЧМТ, а также нарушений регионарного кровообращения, что, вероятнее всего, реализуется увеличением времени пребывания изучаемого германийорганического соединения в организме крыс и в конечном итоге усугубляет течение токсического процесса.

Анализируя в сравнительном аспекте параметры токсичности потенциального церебропротектора в изучаемых условиях эксперимента, обращает на себя внимание весьма значительный разрыв между величинами «смертельных» доз в обеих исследуемых группах, что, собственно говоря, и обуславливает весьма значительную зону токсического действия ВИТАГЕРМ-2.

Таким образом, величины параметров острой токсичности ВИТАГЕРМ-2 при внутрибрюшинном введении крысам, что почти адекватно внутривенной инфузии человеку, позволяют уже на данном этапе исследования заключить, что изучаемое германийорганическое соединение является практически безвредным. Этот факт следует рассматривать как один из определяющих факторов для его дальнейшего, в том числе и клинического, изучения.

Согласно данным [10, 11], в настоящее время не представляется возможным комплексно и максимально объективно судить об опасности ксенобиотиков лишь по величинам их смертельных доз. Для этого существует ряд расчетных методов определения различных токсикометрических параметров, характеризующих степень потенциальной и реальной опасности возникновения острого смертельного отравления и позволяющих в достаточной степени всесторонне и корректно с точки зрения лекарственной безопасности характеризовать потенциальное средство фармакотерапии. Полученные при этом величины опасности развития острой смертельной интоксикации ВИТАГЕРМ-2 представлены в табл. 1.

Анализируя полученные данные, следует особо подчеркнуть, что величина абсолютной токсичности ВИТАГЕРМ-2 сравнительно низкая и составляет  $1,25 \times 10^{-3}$  кг/мг и  $1,66 \times 10^{-3}$  при диапазоне смертельных доз, равных 3,09 и 9,63 в норме и в условиях ЗЧМТ соответственно. При этом величина варибельности смер-

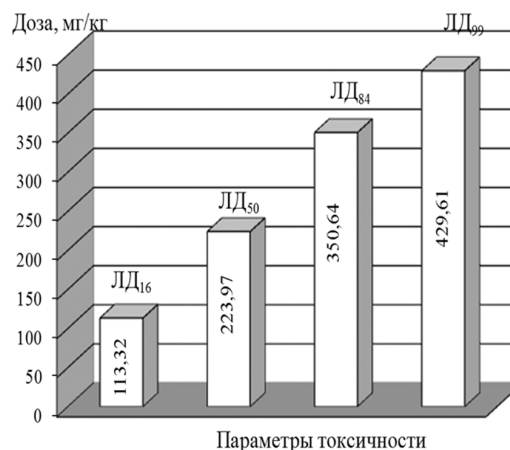


Рис. 2. Расчетные параметры острой токсичности (мг/кг) ВИТАГЕРМ-2 для человека.

ТАБЛИЦА 2

Параметры опасности ВИТАГЕРМ-2 для человека

Статистический показатель	1/LD <sub>50</sub>	LD <sub>84</sub> /LD <sub>16</sub>	S	1/LD <sub>50</sub> ·S	tga	1/LD <sub>50</sub> ·tga
M	4,46×10 <sup>-3</sup>	3,09	1,77	1,88×10 <sup>-2</sup>	4,23	2,52×10 <sup>-3</sup>
±m	0,31	0,22	0,12	0,14×10 <sup>-2</sup>	0,36	0,17×10 <sup>-3</sup>

тельных доз (функция угла наклона) составляет 1,77-3,42, что, согласно данным И.В.Саноцкого и И.П.Улановой [11], позволяет отнести ВИТАГЕРМ-2 к веществам, не представляющим высокую потенциальную и реальную опасность возникновения и развития острого смертельного отравления. Это также подтверждается значениями суммарного и интегрального показателей токсичности в обеих группах исследования.

Следовательно, параметры потенциальной и реальной опасности возникновения и развития острого смертельного отравления ВИТАГЕРМ-2 при его однократном внутривенном введении в организм экспериментальных животных еще раз подтверждают его относительную безвредность и безопасность для животных.

В последующем представлялось целесообразным провести экстраполяцию полученных экспериментальных данных на человека (рис. 2, табл. 2) с учетом констант биологической активности [12] и вычислить на их основе соответствующие параметры, характеризующие степень риска возникновения острого смертельного отравления исследуемым церебропротектором.

Сравнительный анализ полученных данных позволяет прийти к заключению, что потенциальное средство фармакотерапии ЗЧМТ в норме и в условиях церебральной травмы является малотоксичным и практически безопасным соединением не только для животных, но и для человека в условиях парентерального применения.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты проведенной серии токсикометрических исследований ВИТАГЕРМ-2 позволяют сделать вывод о том, что потенциальное лекарство является практически безвредным в токсикологическом отношении, что может служить экспериментальным обоснованием для его дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг И.М. Проблема лекарственной токсикологии (обзор публикаций в «Токсикологическом вестнике») / И.М.Трахтенберг, Л.М.Краснокутская // Сучасні проблеми токсикології. — 2011. — №1-2. — С.81-84.

2. Доклинические исследования лекарственных средств: метод. рек. / Под ред. член-кор. АМН Украины А.В.Стефанова. — К., 2002. — 567с.

3. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б.Прозоровский // Фармакология и токсикология. — 1962. — Т. 23, №1. — С. 115-120.

4. Саноцкий И.В. Основные понятия токсикологии / И.В.Саноцкий // Методы определения токсичности и опасности химических веществ. — М.: Медицина, 1970. — С. 9-29.

5. Карасик В.М. Кривые индивидуальной чувствительности в фармакологическом анализе / В.М.Карасик // Успехи современной биологии. — 1944. — Т. 17, №1. — С. 71-86.

6. Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И.В.Саноцкий, И.П.Уланова. — М.: Медицина, 1975. — С. 47-50.

7. Саноцкий И.В. Расчет коэффициентов 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.

8. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К.Сидоров. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.

9. Лукьянчук В.Д. Токсикометрия лекарственных средств на доклиническом этапе: состояние, проблемы, дискуссионные аспекты (обзор) / В.Д.Лукьянчук // Современные проблемы токсикологии. — 1998. — №2. — С. 12-14.

10. Саноцкий И.В. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений / И.В.Саноцкий, И.П.Уланова. — М.: Медицина, 1975. — 343 с.

11. Рыболовьев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю.Р.Рыболовьев, Р.С.Рыболовьев // Докл. АН СССР. — 1979. — Т. 247, №6. — С. 1513-1516.

**О.І.Ніженковський, В.Д.Лук'янчук, Д.С.Кравець, В.С.Федорова, І.Й.Сейфулліна, О.Е.Марцінко, О.Г.Песарогло. Порівняльна токсикометрія потенційного церебропротектора ВИТАГЕРМ-2 в нормі та на моделі закритої черепно-мозкової травми. Луганськ, Одеса, Україна.**

**Ключові слова:** ВИТАГЕРМ-2, токсикометрія, закрита черепно-мозкова травма.

На підставі отриманих в експерименті даних про загибель тварин у залежності від доз ВИТА-

ГЕРМ-2, що вводились, побудована залежність, яка послужила методичною основою для подальшого обчислення основних параметрів токсичності (LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>84</sub>, LD<sub>99</sub>). Встановлено, що ВИТА-ГЕРМ-2 в умовах внутрішньоочеревинного введення відноситься до IV класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин. Проведена екстраполяція отриманих експериментальних даних на людину з урахуванням констант біологічної активності та обчислення на їх основі відповідних параметрів, що характеризують ступінь ризику виникнення гострого смертельного отруєння досліджуваним церебропротектором, дозволяє дійти висновку, що потенційний засіб фармакоterapiї закритої черепно-мозкової травми є малотоксичним і практично безпечною сполукою не тільки для тварин, але і для людини в умовах парентерального застосування.

**A.Y.Nyzhenkovskyy, V.D.Lukyanchuk,  
D.S.Kravets, V.S.Fedorova, Y.Y.Seyfullina,  
E.E.Martsynko, O.G.Pesarohlo. Comparative tox-**

**icometric researches of potential cerebroprotector VITAGERM-2 in norm and on model of closed cerebral trauma. Lugansk, Odessa, Ukraine.**

**Key words:** VITAGERM-2, toxicometry, closed cerebral trauma.

On the basis of information obtained in an experiment about the death of animals, depending on the administered dose of VITAGERM-2 was built dependence, which served as a methodological basis for subsequent calculations of the main parameters of toxicity (LD<sub>16</sub>, LD<sub>50</sub>, LD<sub>84</sub>, LD<sub>99</sub>). It has been proved that VITAGERM-2 in case of intraperitoneal introduction is belongs to the group of low-toxic substances (IV class). Carried out by extrapolation of the experimental facts on human constants given biological activity and calculation based on these relevant parameters, characterizing the degree of risk of acute fatal poisoning investigated cerebroprotector allows us to conclude, the potential drug of pharmacotherapy closed cerebral trauma is low-toxic and is a safe compound not only to animals but to humans in parenteral use.

Надійшла до редакції 24.02.2013 р.

© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013  
УДК 616.728.3 – 002.2 – 007.274

## Использование мази «Хондроксид» в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения больных с остеоартрозом коленных суставов

Е.Е.Альпова, К.В.Величко, В.В.Тимофейчук

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»,  
Николаевская городская больница №3  
Запорожье, Николаев, Украина

Проведено сравнительное исследование использования мази «Хондроксид 5%» в сочетании с ультразвуком (аппарат УЗТ-1.01), а также в сочетании с магнитолазерофонофорезом (от аппарата «МИТ-11»). Исследование показало большую эффективность фонофореза мази «Хондроксид 5%» по сравнению с ультразвуком без использования мази. Наиболее

эффективным является использование магнитолазерофонофореза мази «Хондроксид» по скорости наступления эффекта и величине показателей эффективности.

**Ключевые слова:** «Хондроксид», фонофорез, магнитолазероультразвук, физиотерапия.