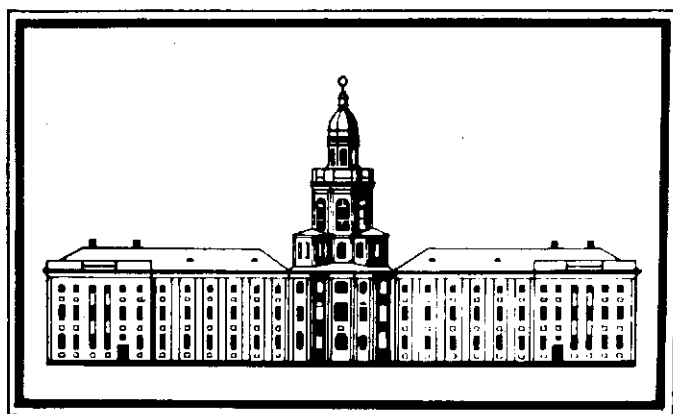


ДОКЛАДЫ АКАДЕМИИ НАУК СССР

44 11
1979

ТОМ 247 № 6



ИЗДАТЕЛЬСТВО • НАУКА •

Рис. 1. Зависимость сократительных ответов изолированных сегментов внутренней сонной артерии от параметров растяжения. 1 — удлинение препаратов на 1 мм; 2 — на 0,5 мм

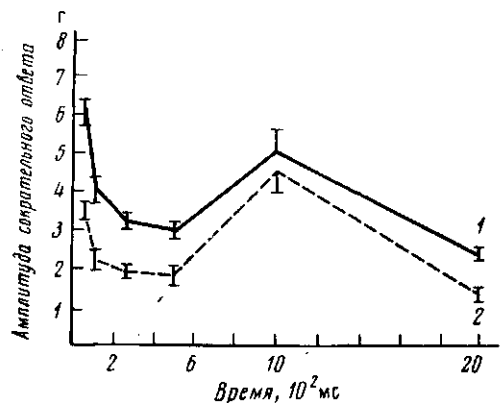
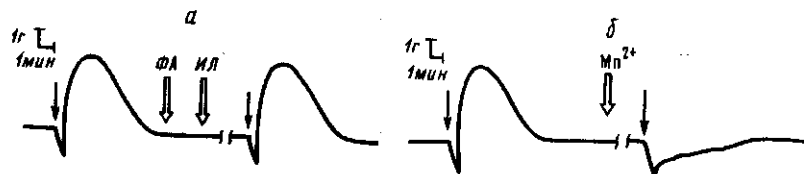


Рис. 2. Отсутствие влияния α- и β-адреноблокаторов (а) и ионов марганца (б) на сократительные реакции изолированных сегментов внутренней сонной артерии собаки на дозированное растяжение. Черными стрелками отмечены моменты растяжения, белыми — моменты введения в омывающий раствор адреноблокаторов и ионов марганца



внутренней сонной артерии являются результатом деформации клеточных мембран. Вероятно, быстрое растяжение гладкомышечных клеток изменяет уровень мембранного потенциала, деполяризует клеточную мембрану и создает условия для увеличения входа ионов кальция в клетку. Доказательством данного предположения является полное угнетение эффектов растяжения на фоне блокады кальциевой проницаемости мембран ионами марганца.

Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт

Поступило
11 III 1979

ЛИТЕРАТУРА

- ¹А.С. Игнатенко, ДАН, т. 225, № 3, 733 (1975). ²B. Folkow, Circ. Res., v. 15, 1, 279 (1964). ³B. Johansson, D.F. Bohr, Am. J. Physiol., v. 210, 4, 801 (1966). ⁴B. Johansson, S. Melander, Circ. Res., v. 36, 1, 76 (1975).

УДК 615.9:613.6

ФИЗИОЛОГИЯ

Ю.Р. РЫБОЛОВЛЕВ, Р.С. РЫБОЛОВЛЕВ

ДОЗИРОВАНИЕ ВЕЩЕСТВ ДЛЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПО КОНСТАНТАМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

(Представлено академиком М.И. Кабачником 5 II 1979)

Развитие количественной фармакологии и токсикологии способствовало накоплению фактов (¹⁻⁹), которые позволяют прийти к следующим выводам. Изозффективные дозы лекарственных веществ и ядов для разных видов млекопитающих, в том числе и человека, значительно различаются между собой. При введении изозффективных доз вещества его концентрация в крови лабораторных животных и человека оказывается одинаковой.

Таблица 1*

Биометрические параметры млекопитающих, определяющие выносливость к химическим веществам*

Параметры	Мышь	Крыса	Морская свинка	Кролик	Кошка	Собака	Человек
Масса тела, кг	0,02	0,2	0,4	2,0	2,0	12,0	70,0
Масса мозга, г	0,42	1,68	3,2	14,0	21,4	102,0	1400,0
Основной обмен Q , ккал/кг·ч	7,1	4,8	3,7	2,6	3,3	2,2	1,02
Объем сердечной деятельности V , л/кг·ч	30,0	23,0	15,0	13,0	7,0	8,0	6,4
$\sqrt{QV}$	14,59	10,51	7,45	5,81	4,81	4,19	2,55
$K_c = \frac{\text{масса мозга, г}}{\text{масса тела, кг}}$	20,8	8,4	8,0	7,0	10,7	8,5	20,0
$R = \sqrt{\frac{QV}{K_c}}$	3,20	3,62	2,63	2,20	1,47	1,44	0,57

* В таблице даны средние значения биометрических показателей для взрослой особи каждого вида млекопитающих.

Концентрация вещества в крови зависит от интенсивности взаимно противоположных процессов — поступления и элиминации, поэтому естественно предположить, что известные видовые различия в дозах (мг/кг) веществ обусловлены видовыми различиями в интенсивности этих процессов.

В основу решения задач по переносу доз веществ с одного вида млекопитающих на другой, в том числе и на человека, обычно кладутся сведения о массе тела сопоставляемых видов, площади поверхности тела, массе отдельных органов и тканей и др. (1, 2, 5, 9, 10).

Поскольку биохимические и физиологические механизмы, определяющие элиминацию чужеродных веществ у всех видов млекопитающих, отличаются главным образом в количественном отношении, то при пересчете доз веществ с одного вида на другой целесообразно использовать биометрические параметры, представленные в табл. 1.

Наиболее распространенной фармакокинетической характеристикой вещества является $t_{0,5}$. Величина $t_{0,5}$ численно равна отрезку времени, за который концентрация вещества в крови уменьшится вдвое.

Регрессионный анализ показал, что существует связь между всеми указанными (табл. 1) биометрическими параметрами и $t_{0,5}$ ряда соединений, представленных в табл. 2. Однако наиболее тесная связь была обнаружена между $t_{0,5}$ этих соединений и комплексными видовыми показателями $\sqrt{QV}$, представленными в табл. 1. При этом уравнения регрессии имели следующий вид.

$$\text{Амфетамин: } \lg t_{0,5} = 3,298 - 1,682 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,813.$$

$$\text{Анилин: } \lg t_{0,5} = 4,018 - 2,336 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,815.$$

$$\text{Антипирин: } \lg t_{0,5} = 3,274 - 1,650 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,814$$

$$\text{Гексобарбитал: } \lg t_{0,5} = 3,142 - 1,391 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,818.$$

$$\text{Каризопродол: } \lg t_{0,5} = 5,007 - 3,232 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,971.$$

$$\text{Папаверин: } \lg t_{0,5} = 2,504 - 1,397 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,989.$$

$$\text{Фенилбутазон: } \lg t_{0,5} = 3,867 - 1,304 \lg \sqrt{QV}, \quad r = 0,704.$$

Полученные коэффициенты корреляции (r) оказались близки к единице.

Элиминация веществ в конечном счете осуществляется с помощью механизмов, поддерживающих гомеостаз. В ходе филогенеза млекопитающих ведущую роль

Таблица 2

Среднее время полувыведения некоторых веществ у различных видов млекопитающих в минутах (¹, ¹¹, ¹²)

Вещество	Мышь	Крыса	Кролик	Кошка	Собака	Человек
Амфетамин	11	141	63	—	107	600
Анилин	35	71	35	—	167	4320
Антипирин	12	138	60	—	108	600
Гексобарбитал	19	140	60	—	260	360
Каризопродол	12	90	300	600	—	—
Папаверин	8	—	—	—	35	100
Фенилбутазон	—	660	336	—	660	4320

Таблица 3

Действительные и расчетные ED некоторых веществ для человека

Вещество	Путь введения	K_a	ED расчетная, мг/кг	ED действит., мг/кг	Источник
Арпепал	Подкожно	0,263	2,2	2,0	(¹³)
Дифазин	"	0,222	2,6	1,5	(¹³)
Пентафен	"	0,309	1,8	1,0	(¹³)
Декаметоний	Внутривенно	17,699	0,03	0,05	(¹⁴)
Дитилин	Внутримышечно	1,549	0,4	0,7	(¹³)

в механизмах поддержания гомеостаза приобрела нервная система. В связи с этим в знаменатель формулы $\sqrt{QV}$ был введен коэффициент церебрации K_c (табл. 1). Это предполагает, что у каждого вида млекопитающих величина $\sqrt{QV}$ характеризует выносливость организма к химическим веществам, а величина K_c вносит поправку, соответствующую нарушениям регулирующей функции нервной системы при острых отравлениях. Вычисленные видовые значения величин $\sqrt{QV/K_c}$ приведены в табл. 1 и обозначены буквой R . Величина R здесь и в дальнейшем будет называться коэффициентом видовой выносливости.

Регрессионный анализ связи между относительной токсичностью (T) (отношение LD_{50} крысы к LD_{50} изучаемого животного) лекарственных веществ и ядов (106 соединений) и видовыми коэффициентами R выявил наличие тесной корреляции. Независимо от путей поступления веществ в организм уравнение линии регрессии имеет следующий вид: $T = 6,101 - 1,543R$, $r = 0,915$.

Если величину T для любого вида млекопитающих умножить на соответствующий коэффициент видовой выносливости (R) и разделить на величину R для крысы, то частное от деления будет величиной, близкой к единице, т.е. LD_{50} крысы $\cdot R_{\text{изуч. животн.}} / LD_{50 \text{ изуч. животн.}} \cdot R_{\text{крысы}} = 1$. Исходя из этого можно записать следующее уравнение: $R_{\text{изуч. животн.}} / LD_{50 \text{ изуч. животн.}} = R_{\text{изв.}} / LD_{50 \text{ изв.}}$ (где "изв." — известное животное). Иначе говоря, биологическая активность данного вещества для класса млекопитающих может быть выражена константой $K_a = R / LD_{50}$ (где K_a — константа биологической активности). По K_a может быть рассчитана доза вещества для любого вида млекопитающих: $LD_{50} = R / K_a$.

Например, LD_{50} веронала для человека рассчитывается следующим образом. По отдельным видам животных найдены величины K_a :

по мыши: $K_a = 3,20/400,0 = 0,008$;

по крысе: $K_a = 3,62/400,0 = 0,0091$;

по кролику: $K_a = 2,20/275,0 = 0,008$;
 по кошке: $K_a = 1,47/275,0 = 0,0053$;
 по собаке: $K_a = 1,44/350,0 = 0,0041$.

Средний показатель из этих величин и является K_a веронала для класса млекопитающих, равной 0,0069. LD_{50} веронала для человека $0,57/0,0069 = 82,6$, что отличается от действительной токсической дозы (114,3 мг/кг) в 1,4 раза.

Приводим результаты сопоставления расчетных и действительных доз лекарств и ядов для различных видов млекопитающих, в том числе и человека.

Диапазон различий, число раз	1-2	2-3	3-4	4-5	более 5
Число случаев (общее)	578	398	97	41	20
%	100	68,9	16,8	7,1	3,5

Эффективные (несмертельные) дозы веществ также вполне удовлетворительно прогнозируются по K_a , выведенным на основе соответствующих ED_{50} (табл. 3).

Таким образом, биологическая активность данного вещества для класса млекопитающих, при определенном пути введения и прочих равных условиях, характеризуется константой $K_a = R/LD$ или ED . По константам биологической активности прогнозируются как токсические, так и эффективные дозы веществ для млекопитающих, в том числе и для человека.

Центральный научно-исследовательский институт гематологии
и переливания крови, Москва

Поступило
19 II 1979

ЛИТЕРАТУРА

- ¹ В.Г. Владимиров, Фармакол. и токсикол., № 1, 123 (1976).
- ² Г.Н. Красовский, В сб.: Матер. 1-го итогового сов.-американск. симпозиума по пробл.: Гигиена окружающей среды, Рига, 1974, М., 1975, стр. 60.
- ³ Д.В. Парк, Биохимия чужеродных соединений, М., 1973.
- ⁴ Н.А. Толоконцев, В.А. Филов, Основы общей промышленной токсикологии, Л., 1976.
- ⁵ А.И. Халено, К.И. Сидоров, Токсикология новых промышленных хим. веществ, М., в. 14, 1975, стр. 46.
- ⁶ T. Balazs, Methods in Toxicology, Philadelphia, 1970, p. 49.
- ⁷ B.B. Brodie, Environ. Res., v. 5-6, 368 (1969).
- ⁸ J.J. Burns, The Problems of Species Difference and Statistics in Toxicology, Amsterdam, 1970, p. 9.
- ⁹ J. Noordwijk, Statistica Nederlandica, v. 18, 403 (1964).
- ¹⁰ E. Cori, Nuova Veterin., v. 42, 115 (1966).
- ¹¹ J.R. Jillette, Ann. N.Y. Acad. Sci., v. 123, 42 (1965).
- ¹² G. Zbinden, Proc. V Intern. Congr. Pharm., v. 3, 283 (1973).
- ¹³ М.Я. Михельсон, Физиологическая роль ацетилхолина и изыскания новых лекарственных веществ, Л., 1957.
- ¹⁴ W. Paton, E. Zaimis, Brit. J. Pharmacol., v. 4, 381 (1949).