

І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-3

І. О. Шишкін, В. Ю. Анісімов, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт
ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛІКАТУ*Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна*

Вивчено токсикометричні характеристики октенідину гексафторосилікату в експерименті з визначення гострої токсичності на щурах при пероральному шляху введення водних розчинів солі різної концентрації. Значення LD_{50} октенідину гексафторосилікату становило 555,05 мг/кг, що дозволяє зарахувати його до малотоксичних сполук (IV клас токсичності за класифікацією К. К. Сидорова). Екстраполяція отриманих даних на людину привела до значення LD_{50} 132,15 мг/кг. З урахуванням показника варіабельності летальних доз октенідину гексафторосилікату можна включити до сполук, використання яких не супроводжується високою потенційною небезпекою виникнення та розвитку отруєнь. Токсикометричні показники октенідину гексафторосилікату близькі до відповідних значень для раніше вивчених гексафторосилікатів.

Ключові слова: гостра токсичність, октенідину гексафторосилікат, карієспрофілактичні агенти.

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI 10.54229/2226-2008-2021-5-3

I. O. Shyshkin, V. Yu. Anisimov, O. V. Nikitin, V. O. Helmboldt
ACUTE TOXICITY OF OCTENIDINE HEXAFLUOROSILICATE*Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, Ukraine*

The aim of the work. Determination of toxicometric characteristics of octenidine hexafluorosilicate (OHFS), characterized by significant pharmaceutical potential, in an acute experiment on rats by oral administration.

Materials and Methods. A study of the acute toxicity of octenidine hexafluorosilicate was carry out on 42 male Wistar rats weighing 180–200 grams. The main criterion for quantifying the toxicity of octenidine hexafluorosilicate was LD_{50} , which was determined using the least squares method. In addition, the following hazard indicators were calculated: $1/LD_{50}$ — the median lethal dose (absolute toxicity), LD_{84}/LD_{16} — the range of lethal doses (zone of acute toxic effect), $1/(LD_{50}-S)$ — the total toxicity index and the S-function angle of inclination (variability of lethal doses). Statistical processing of the results was carry out using the "StatPlus 2009" software (AnalystSoft, USA, 2009).

Results and Discussion. The results of the acute toxicity determination of octenidine hexafluorosilicate show that this compound, in the oral route of administration, belongs to the III class of toxicity for the human (slightly hazardous) and to the IV class of toxicity for the animals (white rats). Based on the variability of lethal doses, the studied hexafluorosilicate can be attribute to compounds that do not pose a high potential risk of the onset and development of poisoning. The calculated toxicity and hazard values of octenidine hexafluorosilicate show that it does not pose a particular danger to humans. Extrapolation to humans of acute toxicity parameters obtained in animals was determined using the coefficient of resistance to the species and is 132.15 mg/kg body weight.

Conclusions. The results of determining the toxicometric characteristics of octenidine hexafluorosilicate in rats by oral administration allow to classify this compound as moderately toxic substances ($LD_{50} = 555.05$ mg/kg, toxicity class IV). The determined parameter of acute toxicity of OHFS is close to the LD_{50} values of other hexafluorosilicates known from the literature; relative safety and high caries-prophylactic and periodontal-protective efficacies of OHFS indicate the prospects for further studies of this compound.

Key words: acute toxicity, octenidine hexafluorosilicate, caries prophylactic agents.

Вступ

З позицій доказової медицини, фторидна терапія є найбільш ефективним методом лікування і профілактики ка-

рієсу [1]. Сьогодні поряд з фторидними препаратами типу простих неорганічних фторидів (натрію фторид, натрію монофторфосфат, олова дифторид) [2] як нові перспективні

антикарієсні агенти активно досліджуються амонієві гексафторосилікати (АГФС) [3–6], які демонструють нетривіальний ефект пролонгованої оклюзії тубул дентину осадом кальцію фториду [7]. Установлено [3, 4, 6], що в разі використан-



ня АГФС з біологічно активними катіонами спостерігається систематичне підвищення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) солей порівняно з аналогічною характеристикою референс-препарату — натрію фториду. Зокрема, для раніше синтезованого октенідину гексафторосилікату ($C_{36}H_{62}N_4$)SiF₆ з суттєвою бактерицидною активністю катіона [8] величина КПЕ перевищує відповідне значення для NaF в 1,7 раза. Пародонтопротекторна ефективність цієї солі (54,7 %) ще більш значна порівняно з відповідною дією NaF (20 %) [9], що може відображати вклад бактерицидного ефекту катіона октенідину.

Мета роботи — вивчення токсикометричних характеристик октенідину гексафторосилікату (ОГФС), який характеризується значним фармацевтичним потенціалом, у гострому експерименті на щурах при пероральному шляху введення.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження гострої токсичності ОГФС були проведені на 42 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, розведених у віварії ОНМедУ МОЗ України. Щури утримувалися на стандартному водно-харчовому раціоні при вільному доступі до води та їжі *ad libitum*. Усі дослідження були проведені відповідно до вимог GLP, методичних рекомендацій Державного фармакологічного центру МОЗ України [10], правил «Європейської конвенції захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986) [11], загальних етичних принципів експериментів на тваринах (ухвалено Національним конгресом

України з біоетики, Київ, 2003) [12].

Експерименти було проведено у два етапи: перший етап — «пристрілювальна» серія (12 щурів); другий — основна серія (30 щурів), де тварини були розподілені на окремі групи по шість щурів. Для дослідження нешкідливості водний розчин ОГФС вводили одноразово *per os* з дотриманням правил залежності його об'єму від шляху введення та виду тварин [10].

Основний показник кількісної характеристики токсичності ОГФС є ЛД₅₀, яку визначали за допомогою методу найменших квадратів для пробіт-аналізу кривих летальності за В. Б. Прозоровським [13]. Для ґрунтовної токсикометричної оцінки ОГФС було враховано показники небезпеки: $1/ЛД_{50}$ — обернена величина середньолетальної дози (абсолютна летальність), $ЛД_{84}/ЛД_{16}$ — діапазон летальних доз (зона гострої токсичної дії), $1/(ЛД_{50} - S)$ — загальний показник токсичності та S — функція кута нахилу варіабельності летальних доз, яку розраховували за формулою:

$$S = (ЛД_{84}/ЛД_{50} + ЛД_{50}/ЛД_{16})/2$$

Статистичну обробку результатів досліджень проводили із залученням програми "StatPlus 2009" (компанія Analysoft, США, 2009).

Міжвидову екстраполяцію токсикометричних даних і перенесення їх на людину проводили з використанням коефіцієнта видової стійкості [10].

Результати дослідження та їх обговорення

Клінічні ознаки інтоксикації у щурів-самців при гострому отруєнні ОГФС характеризувалися чіткими фазами: збудженням, пригніченням з явищами па-

резів, паралічів, судом і летальним результатом. Збудження, після перорального введення, проявлялося через 5–10 хв і було нетривалим, близько 5 хв. У цей час тварини більш активно пересувалися камерою, частіше міняли позу, підстрибували, активніше проявляли інтерес до навколишнього середовища, рухи були координованими. Потім прискорювалася частота дихання, виникало незначне почервоніння вух і мордочки. На наступній фазі спостерігалися виражена загальмованість, різке пригнічення частоти дихання (до 20–30 за хвилину), акроціаноз, часта діарея та енурез. З'являлися фібрилярні сипання м'язів, тремор, а далі — тонікоклонічні судоми.

Друга фаза закінчувалася летальним кінцем унаслідок різкого пригнічення дихання і судом. У більшості щурів смерть наставала через 12–24 год після перорального введення летальних доз ОГФС. Для виключення тварин з експерименту, що загинули через поранення голкою кровоносних судин з подальшою кровотечею, поранення стравоходу або дихальних шляхів, проводили розтин щурів.

За результатами першої («пристрілювальної») серії отримані дані про нижні (100 % летальність) та верхні (0 % летальність) межі, в яких виявляється ЛД₅₀. Діапазон летальних доз ОГФС (мг/кг маси) у «пристрілювальній» серії на щурах шляхом введення *per os* знаходиться в інтервалі від 408 до 701 мг/кг маси.

Після першого етапу дослідів було проведено наступну частину експерименту з визначенням гострої токсичності ОГФС у щурів шляхом перорального введення. Загальні токсикометричні характеристики подано у табл. 1.



**Гостра токсичність октенідину гексафторосилікату
у щурів при пероральному шляху введення
та екстраполяція даних на людину**

Показник гострої токсичності	Щури	Людина
ЛД ₅₀	555,05	132,15
Стандартна похибка ЛД ₅₀	63,62	15,15
Нижня межа ЛД ₅₀	408,33	97,22
Верхня межа ЛД ₅₀	701,76	167,08
ЛД ₁₀	382,06	90,97
ЛД ₁₆	420,08	95,73
ЛД ₈₄	690,01	164,29
ЛД ₁₀₀	757,49	180,35
Абсолютна токсичність (1/ЛД ₅₀)	0,0018	0,0076
Зона гострої токсичності (ЛД ₈₄ /ЛД ₁₆)	1,643	1,716
Варіабельність летальних доз, S	1,282	1,311

З урахуванням показника варіабельності летальних доз для ОГФС (1,28), цей комплекс можна включити до сполук, які не становлять високої потенційної небезпеки виникнення та розвитку отруєння.

Міжвидову екстраполяцію на людей параметрів гострої токсичності, отриманих на тваринах, визначали з використанням коефіцієнта видової стійкості: відповідна величина становить 132,15 мг/кг маси.

З одержаних результатів вивчення токсичності ОГФС в умовах гострої токсичності, за класифікацією К. К. Сидорова [14], при пероральному шляху введення дану сполуку можна включити до IV класу

токсичності (малотоксичні сполуки).

Для порівняння наведені відомі з літератури значення ЛД₅₀ та відповідні класи токсичності гексафторосилікатів з катіонами різних типів і кремнефтористоводневої кислоти (табл. 2).

Як впливає з даних, наведених у табл. 2, всі вивчені гексафторосилікати належать до речовин III (ОГФС — IV) класу токсичності; ці сполуки застосовуються в програмах фторування питної води (Na₂SiF₆, H₂SiF₆) або вивчаються як потенційні лікарські засоби і, за оцінками авторів [3, 15], не мають високої потенційної небезпеки розвитку отруєння.

Висновки

Таким чином, результати визначення токсикометричних характеристик октенідину гексафторосилікату на щурах при пероральному шляху введення дають змогу зарахувати цю сполуку до малотоксичних речовин (ЛД₅₀ = 555,05 мг/кг, IV клас токсичності). Визначений параметр гострої токсичності ОГФС близький до відомих з літератури значень ЛД₅₀ інших гексафторосилікатів; відносна безпека та висока карієспрофілактична і пародонтопротекторна ефективність ОГФС [9] указують на перспективність подальших досліджень цієї сполуки як потенційного засобу лікування карієсу і захворювань пародонта.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Ключові слова: гостра токсичність, октенідину гексафторосилікат, карієспрофілактичні агенти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fluoride and oral health / O'Mullane D. M. et al. *Community Dental Health*. 2016. Vol. 33. P. 1–31.
2. Dental restorative materials / Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. In : *A review on dental materials. Advanced Structured Materials*. Vol. 123. Springer, Cham. 2020. P. 47–172.
3. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 5–6. С. 48–69.
4. Gelmboldt V. O., Kravtsov V. Ch., Fonari M. S. Ammonium hexafluoro-silicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J. Fluorine Chem*. 2019. Vol. 221, № 5. P. 91–102.
5. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
6. Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В. Амонієві гексафторосилікати як

**Гостра токсичність і класи токсичності
гексафторосилікатів**

Таблиця 2

Сполука	ЛД ₅₀ , мг/кг	Клас токсичності	Література
(C ₃₆ H ₆₂ N ₄)SiF ₆	555,05	IV	—
[4-HO(O)CCH ₂ C ₅ H ₄ NH] ₂ SiF ₆	481,28	III	[15]
(C ₂₁ H ₃₈ N) ₂ SiF ₆ *	204	III	[3]
(C ₅ H ₁₀ NO ₄) ₂ SiF ₆ **	468	III	[3]
Na ₂ SiF ₆	248	III	[3]
(NH ₄) ₂ SiF ₆	70	III	[3]
H ₂ SiF ₆	430	III	[3]

Примітки:

1. * — (C₂₁H₃₈N)⁺, катіон цетилпіридинію.
2. ** — (C₅H₁₀NO₄)⁺, катіон глутамінової кислоти.



потенційні антикарієсні агенти: проблема вибору катіона. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 2. С. 11–26.

7. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion / Suge T. et al. *Dent. Mater.* 2008. Vol. 24. P. 192–198.

8. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J. Wound Care*. 2016. Vol. 25, № 3. P. S3–S6.

9. Карієспрофілактична і пародонтопротекторна дія октенідину гексафторосилікату у щурів, які отримували карієсогенний раціон / Анісімов В. Ю., Шишкін І. О., Левицький А. П., Гельмбольдт В. О. *Фармацевтичний журнал*. 2019. № 3. С. 86–95.

10. Доклиническое исследование лекарственных средств : метод. рекомендации / под. ред. чл.-кор. АМН Украины А. В. Стефанова. Київ : Авіценна, 2002. 567 с.

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986. № 123. 51 p.

12. Резніков О. Г. Загальноетичні принципи експериментів на тваринах. *Ендокринологія*. 2003. Т. 8, № 1. С. 142–145.

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

14. Сидоров К. К. Токсикология новых промышленных химических веществ. Москва : Медицина, 1973. Вып. 3. С. 47–51.

15. Шишкін І. О., Тимчишин О. Л., Гельмбольдт В. О. Гостра токсичність 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилікату. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 80–84.

REFERENCES

1. O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, Lennon MA, Petersen PE, Rugg-Gunn AJ, Whelton H, Whitford GM. Fluoride and oral health. *Community Dental Health*. 2016;33:1-31. https://doi.org/10.1922/CDH_3707O'Mullane31

2. Reza Rezaie H, Beigi Rizi H, Rezaei Khamseh M, Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. *Advanced Structured Materials*. Springer, Cham. 2020;123: 47-172. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3

3. Helmboldt VO, Anisimov VYu. Ammonium hexafluorosilicates: a new type of anti-caries agents. *Farm. J.* 2018;5/6:48-69. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>

4. Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J. Fluorine Chem.* 2019;221(5):91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>

5. Politz AR, Scott L, Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>

6. Helmboldt VO, Litvynchuk IV. Ammonium hexafluorosilicates as potential anti-caries agents: the problem of cation selection. *Farm. J.* 2021;76(2):11-26. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.-2.21.02>

7. Suge T, Kawasaki A, Ishikawa K, Matsuo T, Ebisu S. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion. *Dent. Mater.* 2008;24:192-198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>

8. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and

antimicrobial properties. *J. Wound Care*. 2016;25(3):S3-S6.

9. Anisimov VYu, Shyshkin IO, Levitsky AP, Gelmboldt VO. Caries prophylactic and periodontal protection of octenidine hexafluorosilicate in rats treated with cariogenic diet. *Farm. J.* 2019;3:86-95. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.10>

10. Preclinical study of drugs: a method. recommendations. Ed. by Corresponding Member Academy of Medical Sciences of Ukraine A. V. Stefanova. Kyiv, Avicenna, 2002. 567 p. (In Russian).

11. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg: Council of Europe. 1986; 123: 51 p.

12. Reznikov OG. General ethical principles of animal experiments. *Endocrinology* 2003;8(1):142-145. (In Ukrainian).

13. Prozorovsky VB. The use of the least squares method for probit analysis of lethality curves. *Pharmacology and Toxicology*. 1962;23(1):115-120. (In Russian).

14. Sidorov KK. Toxicology of new industrial chemicals. Moscow, Medicine 1973;3:47-51. (In Russian).

15. Shyshkin IO, Tymchyshyn OL, Helmboldt VO. Acute toxicity of 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicate. *Farm. rev.* 2018;3:80-84. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9319>

Надійшла до редакції
22.10.2021 р.

Прийнята до друку 8.11.2021 р.

Електронна адреса
для листування
vladimiranisimov@ukr.net

Передплачуйте
і читайте



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому
передплатному пункті

Передплатний індекс 48717

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Новітні технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії

