

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С. А., Кухарчук В. В., Карпов Ю. А. и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11 (3). — С. 82—86.
2. Грацианский Н. А. Статины. Современные представления о гиполипидемической терапии. Обзор рекомендаций EAS/ESC Guidelines for the management of dyslipidemias. — М., 2011.
3. Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркёры, диагностика и лечение: руководство для врачей / Под ред. проф., акад. РАМН Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 160 с.
4. Ермаков С. П., Гаврилова Н. С. Первичная статистическая обработка данных по выживаемости организмов // Популяционная геронтология / Под ред. Е. В. Буракова, А. А. Гаврилова. — Итоги науки и техники. — Серия: Общие проблемы биологии. — М.: ВИНТИ, 1987. — Т. 6. — С. 230—276.
5. Меньщиков А. А. // Кардиология в Беларуси. — 2013. — № 1 (26). — С. 62—72.
6. Третье универсальное определение инфаркта миокарда: Рекомендации Европейского Общества Кардиологов // Российский кардиологический журнал. — 2013. — № 2 (100). Прил. 1. — С. 1—16.
7. Baigent C., Keech A., Kearney P. M. // The Lancet. — 2005. — Vol. 366 (9493). — P. 1267—1278.
8. Cabrera M. A. S., de Andrado S. M., Dip R. M. // Scientific World Journal. — Epub. 2012. May 1.
9. Landi F., Russo A., Pahor M., et al. // Gerontology, 2008. — Vol. 54 (2). — P. 71—78.
10. Nilsson G., Ohrvick J., Lonnberg I., Hedberg P. // Current Gerontology and Geriatrics Research. — Epub. 2009. Apr 27.
11. Reiner Z., Catapano A. L., De Backer G., et al. // European Heart J., 2011. — Vol. 32. — P. 1769—1818.
12. Sheng X., Murphy M. J., MacDonald T. M., Wei L. // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2012. — Vol. 68 (8). — P. 1201—1208.
13. Wang W. S., Wahlqvist M. L., Hsu C. C. // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 111—123.

Контактная информация

Меньщиков Анатолий Алексеевич — к. м. н., заслуженный врач России; доцент, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, e-mail: menshikow@bk.ru

УДК 615.214:616-05331/7

ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО НУКЛЕОЗИДА ПРИ ОДНОКРАТНОМ ИНТРАГАСТРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ПОЛОВОЗРЕЛЫМ ЖИВОТНЫМ

Л. И. Бугаёва, А. А. Озеров, Т. Д. Денисова, Ю. А. Морозова, С. А. Лебедева

*Научно-исследовательский институт фармакологии
Волгоградского государственного медицинского университета*

Проведена оценка безопасности соединения ВМА-99-82 на предмет острой токсичности при внутрижелудочном введении мышам и крысам. На основании динамики развития клинических признаков отравления и реабилитации физического стояния, а также динамики изменений массы тела можно предположить хорошую всасываемость соединения из желудочно-кишечного тракта и относительно быстрое его выведение из организма, соединение можно отнести к классу малотоксичных

Ключевые слова: острая токсичность, LD₅₀, производное нуклеозида, противовирусное и антидепрессивное средство, крысы, мыши.

TOXICITY OF NEW NUCLEOSIDE DERIVATIVE UPON SINGLE INTRAGASTRIC ADMINISTRATION TO SENIOR ANIMALS

L. I. Bugaiova, A. A. Ozerov, T. D. Denisova, Yu. A. Morozova, S. A. Lebedeva

An assessment of the safety of VMA-99-82 compound was made as to its acute toxicity upon intragastric administration to mice and rats. Taking into account the dynamics of development of clinical signs of poisoning and rehabilitation as well as body mass changes, one can conclude that the compound has good absorption from the gastrointestinal tract and a relatively fast excretion from the body; thus the compound can be classified as low toxic.

Key words: acute toxicity, LD₅₀, nucleoside derivative, antiviral and antidepressant agent, rats, mice.

В настоящее время актуален поиск новых малотоксичных психотропных лекарственных препаратов, обладающих широким спектром фармакологической активности. В этом отношении обращает на себя внима-

ние новый класс производных нуклеозида, среди которых обнаружены соединения с противовирусной [4], анксиолитической и антидепрессивной активностью [2]. Углубленное фармакологическое изучение данных со-

единений позволило выявить наиболее перспективное вещество с лабораторным шифром ВМА-99-82, у которого противовирусная активность сочетается с выраженным антидепрессивным действием [3], что послужило поводом для его дальнейшего фармакологического и токсикологического изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

С целью первичной оценки безопасности соединения ВМА-99-82 в настоящей работе сочли целесообразным исследовать острую токсичность при внутрижелудочном введении мышам и крысам.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводились на конвенциональных половозрелых животных обоего пола: 70 белых мышах, массой 21—25 г и 70 крысах, массой 200—240 г, доставленных из питомника ФКУЗ «Волгоградского научно-исследовательского Противочумного института» Роспотребнадзора. После 2-недельного карантина в НИИ фармакологии ВолгГМУ животные были распределены на группы подопытных и контрольных. Рандомизация животных проводилась случайным способом, где важным критерием была масса тела животного. Различия по массе тела в группах не превышали 10 %. В каждой группе было по 5 особей самок и самцов. Подопытным животным производное нуклеозида ВМА-99-82 вводили интрагастрально в дозах, близких к летальной, и летальных. В качестве растворителя использовали 50%-й раствор диметилсульфоксида (вещество было трудно растворимо в воде) в объеме 15 мл/кг. В этой связи группе контрольных животных внутрижелудочно вводили только 50%-й раствор диметилсульфоксида в таком же объеме.

После введения соединения ВМА-99-82 наблюдения за животными велись в течение 2 недель. В первые сутки наблюдения проводились в течение 16 ч, непрерывно (с 8-часовым ночным перерывом). В этот период подопытные и контрольные животные находились по одной особи в плексигласовых домиках / 150x250x150 мм/, со свободным доступом к воде. У животных после введения соединения отмечали количество погибших, клинику отравления, в которой фиксировали изменения: общего состояния (состояние шерстного покрова, слизистых оболочек, опрятность и прочее), поведенческие реакции (характер передвижения, агрессивность, груминг), нервно-мышечную возбудимость (безусловно рефлексорные реакции на боль, стук и другие внешние раздражители), положение тела, координацию передвижения, вегетотропные эффекты (наличие уриаций, дефекаций, частоту дыхания, ректальную температуру и пр.). В последующем, по количеству погибших животных рассчитывали границы ЛД₅₀. Расчет уровня ЛД₅₀ проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона [5]. На 2-е сутки подопытных животных, оставшихся в живых, а также и контрольных, взвешивали и объединяли по соответствующим группам, раз-

мещали в стандартные клетки из поликарбоната размерами 300/230/170 мм (для мышей) и 500/350/390 (для крыс) на подстиле из опилок со свободным доступом к воде и пище. Самцы и самки находились отдельно. Наблюдения за оставшимися животными проводили в течение последующих 2 недель. Кроме того, в период эксперимента, на 1-; 7- и 14-е сутки проводили взвешивание животных (с использованием электронных весов модели MW-120), массу тела выражали в граммах.

Результаты измерений массы тела статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В наблюдениях за животными, получавших исследуемое соединение в различных дозах (приведены в табл. 1), существенных различий в клинике отравления мышей и крыс не обнаружено. Отмечено, что клиника токсических эффектов начинала проявляться через 7—15 мин после введения ВМА-99-82 с максимальным развитием на 30—40 мин. Для клиники токсических эффектов было характерно: первоначально угнетение подвижности, снижение возбудимости, развитие элементов седации. Данные эффекты регистрировались у животных, получавших изучаемое соединение в дозах, близкой к летальной (ЛД₅₀) — 800 мг/кг у мышей и 4400 мг/кг у крыс, и прослеживались в течение 2—4 ч, а впоследствии постепенно нивелировались. К окончанию первых суток наблюдений состояние данных животных соответствовало контролю. У животных, получавших ВМА-99-82 в дозах, способствующих гибели (у мышей от 1000 мг/кг, у крыс от 4800 мг/кг), угнетение подвижности и возбудимости постепенно нарастало. К окончанию 1-го часа наблюдений животные не передвигались, практически не реагировали на внешние раздражители (хлопок в воздухе, постукивания по камере наблюдений, болевые воздействия). Животные принимали боковое положение.

Таблица 1

Исследуемые дозы и результаты гибели животных, после однократного интрагастрального введения соединения ВМА-99-82

Число погибших особей/общее число в группе					
доза вещества, мг/кг	мышь		доза вещества, мг/кг	крысы	
	1 сутки			1 сутки	
	самцы	самки		самцы	самки
600	0/5	0/5	4000	0/5	0/5
800	1/5	1/5	4400	1/5	1/5
1000	2/5	2/5	4800	2/5	2/5
1200	3/5	4/5	5200	4/5	4/5
1400	5/5	5/5	5600	5/5	5/5

В общем состоянии отмечалось: бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Шерстный покров

утрачивал блеск и опрятность, становился тусклым. Отмечалось ослабление и урежение дыхания. К исходу 2-го часа наблюдений у животных фиксировались акроцианоз, тонические судороги, резкое угнетение дыхания. Эпизоды тонических судорог продолжались еще на протяжении 1,5 часов. Гибель животных также прослеживалась в этот промежуток времени. Через 3—4 часа судороги у животных, оставшихся в живых, прекращались, они погружались в сон. Дыхание активировалось, чувствительность повышалась. К исходу первых суток наблюдений животные могли перемещаться по камере, реакции на внешние раздражители практически восстанавливались до контрольных. При этом в общем состоянии особей изменений не зафиксировано, акроцианоз сохранялся. На 2-й день наблюдений животных переводили на обычный режим содержания со свободным доступом к воде и пище. При этом была отмечена активизация их подвижности, а так же реактивности и реакций на внешние раздражители. Вместе с тем, данные подопытные животные были ослаблены, шерстный покров был тусклым, пищевая и питьевая активность не нарушены, но отчетливо снижены. Полное восстановление физического состояния (поведенческой активности, нервно мышечной возбудимости, вегетотропных реакций) наблюдались на 3—4-е сутки эксперимента. При этом в период последующих 2-недельных наблюдений отдаленных случаев гибели у особей не обнаружено.

По результатам суточной динамики гибели животных, получавших интрагастрально соединение ВМА-99-82, были рассчитаны в мг/кг границы среднесмертельной дозы (ЛД₅₀). Результаты расчета ЛД₅₀ для мышей и крыс приведены в табл. 2, из которой следуют несущественные половые различия в границах показателя ЛД₅₀ у мышей и отсутствие таковых различий у крыс. На основании полученных значений и с учетом классификации по И. В. Саноцкому и И. П. Улановой (1975) исследуемое соединение ВМА-99-82 можно соотносить к классу малотоксичных.

Таблица 2

Величины границ ЛД₅₀ (в мг/кг) соединения ВМА 99-82 при внутрижелудочном введении мышам и крысам

Путь введения	Мыши		Крысы	
	самцы	самки	самцы	самки
Внутри-желудочно	1034,89 (860,81—1244,16)	992,37 (832,72—1182,64)	4811,66 (4481,45—5166,19)	4811,66 (4481,45—5166,19)

При сопоставлении данных по измерению массы тела у опытных и контрольных животных отмечено, что на 2-е сутки масса тела у подопытных животных, ос-

тавшихся в живых (относительно исходного состояния) была снижена на 10—18 %. Масса тела у контрольных животных, в этот же период, была также снижена в среднем на 10—12 %. Дальнейшие наблюдения за массой тела животных позволили установить постепенное ее нарастание в группах и, к исходу 7 дней эксперимента, полное выравнивание веса тела в опытных и контрольных группах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных исследований можно заключить, что по степени токсичности соединение ВМА — 99-82 можно отнести к классу малотоксичных. На основании динамики развития клинических признаков отравления и реабилитации физического состояния, а также динамики изменений массы тела можно предположить хорошую всасываемость соединения из желудочно-кишечного тракта и относительно быстрое его выведение из организма.

Полагаем, что полученные данные, могут свидетельствовать о перспективности дальнейшего токсикологического изучения субстанции ВМА-99-82 в качестве нового антидепрессантного средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беленький М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Рига: Изд-во АН-ЛатвССР, 1959. — 115 с.
2. Ковалев Д. Г., Бугаева Л. И., Озеров А. А. // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — № 2, Т. 6. — С. 253—256.
3. Ковалев Д. Г. Антидепрессивная активность и механизм действия новых производных пиримидина и аденина: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Волгоград, 2011. — 53 с.
4. Петров В. И., Ковалев Д. Г., Озеров А. А., Носко Е. Н. Психотропная активность новых производных 5-аминоурацила // Материалы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 2000. — С. 533—534.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1, 2. — М.: Гриф и К, 2012.
6. Саноцкий И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. (Токсикометрия). — М.: Медицина, 1970. — 343 с.
7. Саноцкий И. В., Уланова И. П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений. — М.: Медицина, 1975. — 327 с.

Контактная информация

Озеров Александр Александрович — д. х. н., профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com