

НЕЙРОТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СОЕДИНЕНИЯ РУ-1144, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО АНТИТРОМБОГЕННУЮ АКТИВНОСТЬ

Аида Фатиховна Кучерявенко¹, Ксения Андреевна Гайдукова² ✉,
Ольга Николаевна Жуковская³

^{1,2} Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии и биоинформатики, Волгоград, Россия

³ Научно-исследовательский институт физической и органической химии,
Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

¹ aidakucheryavenko@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1406-6919>

² ✉ ksenijagajdukva@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4376-6332>

³ zhukowskaia.ol@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0865-6656>

Аннотация. Учитывая тот факт, что антиагрегантные средства широко используются при ишемических нарушениях, большое значение имеет исследование нейротоксических свойств потенциальных соединений, проявляющих антиагрегантный вид активности. Именно поэтому в данном исследовании проводилось изучение нейротоксикологических свойств соединения РУ-1144, проявляющего антиагрегантные и антиоксидантные свойства. С данной целью использовалась методика многократного наблюдения по S. Irwin в модификации Л. И. Бугаевой [1]. Исследовались группы, получавшие тестируемый образец в дозах, равных эффективной дозе (ЭД₅₀) и с кратным увеличением в 2,7; 5,3 и 10,6 раз. В результате проведенного эксперимента было выявлено, что некоторые нейротоксикологические свойства соединения РУ-1144 характерны только для максимальных доз. Было установлено, что данное вещество в исследуемых дозах практически не вызывает изменений в эмоциональном поведении животных, а также влияет на развитие побочных вегетативных эффектов. При изучении соединения РУ-1144 в максимальных дозах, равных 400 и 600 мг/кг, наблюдались изменения со стороны центральной нервной системы (снижение двигательной координации) и высшей нервной деятельности (заторможенные поведенческие реакции).

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция РУ-1144, антитромботические свойства, антиагрегантная активность, нейротоксикологические свойства

Для цитирования: Кучерявенко А. Ф., Гайдукова К. А., Жуковская О. Н. Нейротоксикологические свойства соединения РУ-1144, проявляющего антитромбогенную активность // Лекарственный вестник. 2022. Т. 23, № 1. С. 43–47.

Сердечно-сосудистые заболевания на данный момент являются ведущей причиной глобальной инвалидизации и смертности. По данным Всемирной организации здравоохранения, в минувшем году было зарегистрировано более 18 млн смертей в год от заболеваний, связанных с повышением тромбогенного потенциала крови [2]. С целью коррекции риска нарушений используют различные методы и фармацевтические препараты, уменьшающие повышенную агрегацию тромбоцитов [3]. Антиагрегантные средства, используемые в практике на данный момент, способны уменьшать риск развития тромбозов и предотвращать острую коронарную

смерть, однако они не всегда удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям ввиду наличия у данных препаратов побочных эффектов [4]. Химический класс замещенных гетероциклических азотосодержащих соединений считается перспективным для создания на его основе новых препаратов, о чем свидетельствует широкий спектр проявляемой биологической активности [5]. В ранее проведенных исследованиях установлена способность нового производного бензимидазола соединения РУ-1144 снижать тромбогенный потенциал крови [6–9]. Данные результаты позволяют судить о достаточно высокой эффективности выявленного соединения

и о необходимости дальнейшего углубленного изучения спектра его свойств, а также возможных токсических эффектов. При рассмотрении нейротоксикологического профиля производных бензимидазола [10], к которым относится и соединение РУ-1144, отмечается значительная степень возникновения различных побочных эффектов: анксиолитических, анальгетических, антидепрессантных, снотворных, амнестических и миорелаксирующих. Данная широта фармакологического действия влечет за собой необходимость подробного изучения функционально-поведенческого статуса животных, нейросоматического и психотропного качеств. В рамках дальнейшего изучения и определения широты терапевтического диапазона соединения РУ-1144 в настоящей работе были исследованы его нейротоксикологические свойства – с использованием многотестового наблюдения по «S. Irwin» в модификации [1]. Используемая модификация метода S. Irwin позволяет изучить влияние фармацевтической субстанции на общеклиническое состояние животных и оценить ее нейротоксический потенциал.

Цель работы

Изучить нейротоксикологические свойства соединения РУ-1144 при пероральном введении половозрелым мышам-самцам с использованием многотестового наблюдения по методике S. Irwin в модификации [1].

Методика исследования

В эксперимент были включены следующие 7 экспериментальных групп: одна контрольная и 6 опытных. Исследования проводились на беспородных мышах-самцах массой 18–22 г. Все процедуры с животными в исследовании проведены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также требований Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. Экспериментальное исследование одобрено

Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области [регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)] протокол № 2022-2016 от 7 октября 2015 г.

При изучении общетоксических свойств тестируемый образец растворяли в дистиллированной воде и вводили мышам перорально (атравматичным металлическим зондом) в средней эффективной дозе 18,8 мг/кг, условно принятой за терапевтическую, а также в дозе 50 мг/кг, 100 мг/кг, 200, 400 и 600 мг/кг. Животным контрольной группы вводился растворитель. Исследование нейротоксикологического профиля соединения РУ-1144 проводилось по методу S. Irwin в модификации [1]. Оценивали спектр изменений поведенческих реакций (настороженность, пассивность, агрессия, беспокойство, спонтанная двигательная активность), нервно-мышечных (судороги, парезы, тремор, реакции на раздражители) и вегетативных эффектов (размер зрачка, птоз верхнего века, уринации, дефекации, саливации, цвет кожи, частота дыхания, температура тела). Статистическая обработка полученных данных производилась с применением критерия Краскелла – Уоллиса и посттестом Данн в программе GraphPad Prism v.5.0.

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении общетоксических свойств у животных, получавших соединение РУ-1144 в терапевтической дозе (18,8 мг/кг), а также в дозах в 2,7; 5,3; 10,6; 21,3 и 32 раз больше не отмечалось влияние на исследуемые параметры (см. рис.). При исследовании соединения РУ-1144 в больших дозах 400 и 600 мг/кг регистрируемые параметры, характеризующие поведенческие реакции и функциональное состояние вегетативной нервной системы, соответствовали установленной для данной тест-системы норме. Из показателей, описывающих нервномышечную возбудимость, через 1 и 2 часа после введения тестируемого образца у животных продолжало фиксироваться развитие анальгетического действия. Остальные параметры, в сравнении с группой контроля, не изменились. При введении соединения РУ-1144 в дозах 400 и 600 мг/кг регистрировались изменения спонтанной двигательной активности, повышение пассивности

и настороженности животного, отмечались случаи вокализации. Со стороны вегетативной нервной системы фиксировалось снижение частоты дыхательных движений. На фоне общей седации поведенческих реакций наблюдалось

общее расстройство походки и снижение тонуса конечностей, также снижались реакция на прикосновение и боль, выраженная седация, а также отмечается снижение болевой чувствительности (см. табл.).

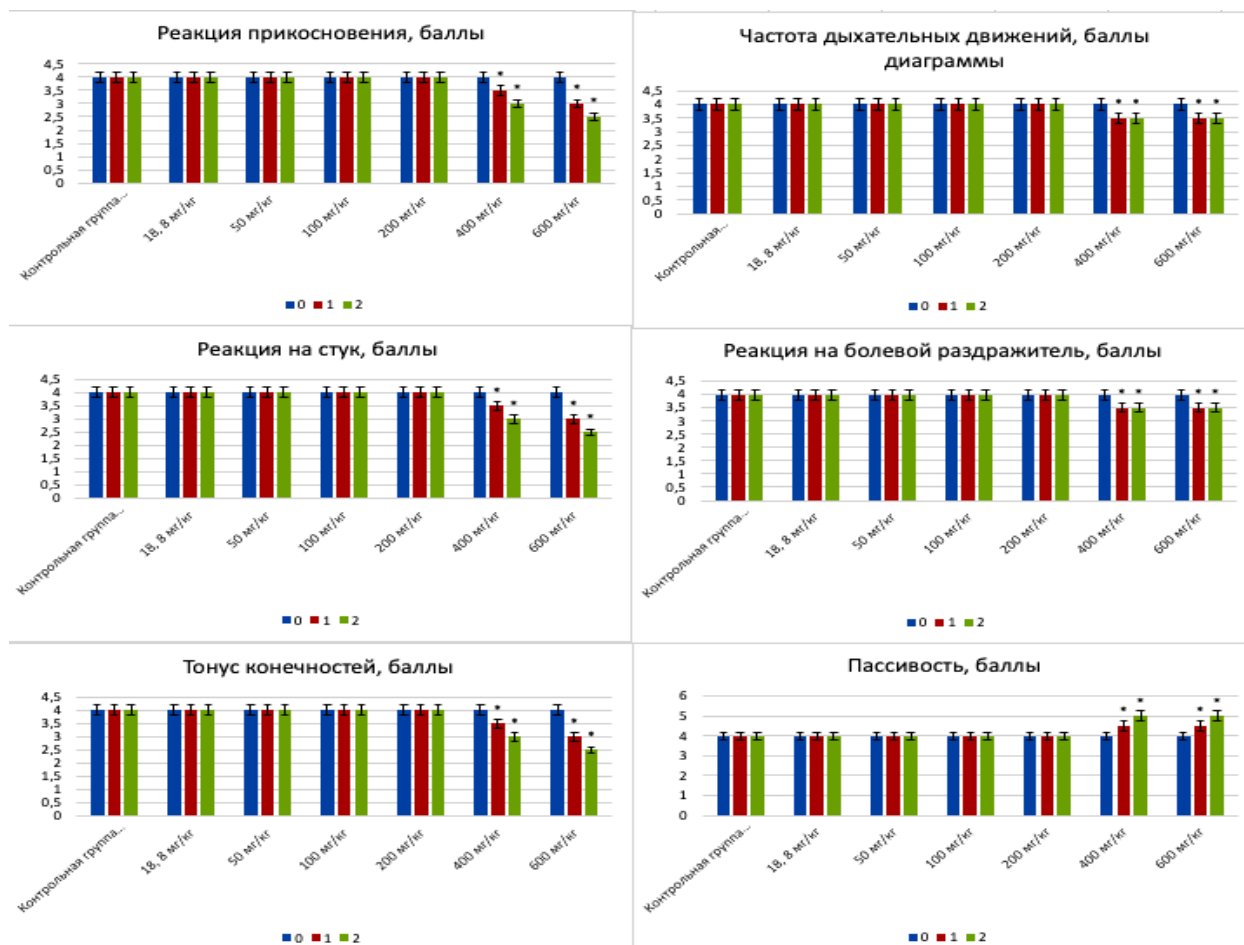


Рис. Влияние соединения РУ-1144 в исследуемых дозах на нейротоксические симптомы у мышей (в баллах, $M \pm m$): 0 – исходные данные, полученные до введения вещества; 1 – значения, полученные через 1 час после введения вещества; 2 – значения, полученные через 2 часа после введения вещества

Дозозависимая динамика изменения параметров функционально-поведенческого статуса мышей при однократном внутрижелудочном введении соединения РУ-1144

Показатель	РУ-1144					
	18,8 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг	200 мг/кг	400 мг/кг	600 мг/кг
Поведенческие реакции						
Вокализация	-	-	-	-	-	-
Настороженность	-	-	-	-	-	-
Пассивность	-	-	-	-	-	↑
Груминг	-	-	-	-	-	↓
Спонтанная двигательная активность	-	-	-	-	↓	↓
Нервно-мышечная возбудимость						
Реакция на прикосновение	-	-	-	-	-	↓
Реакция на боль	-	-	-	-	↓	↓
Тонус конечностей	-	-	-	-	↓	↓
Реакция на стук	-	-	-	-	-	↓
Расстройство походки	-	-	-	-	-	↑
Вегетативные эффекты						
Температура	-	-	-	-	↓	↓
ЧДД	-	-	-	-	↓	↓

Для животных на 60-й и 120-й минутах после введения исследуемого соединения в высших дозах 400 и 600 мг/кг наблюдалась следующая картина интоксикации: снижался показатель двигательной активности животных (пассивность и спонтанная двигательная активность), практически отсутствовал груминг; по сравнению с исходным значением и показателями контрольной группы угнетались рефлекторные реакции (на боль, на прикосновение и на стук), нарушался тонус конечностей, в особенности задних лап, в связи с чем нарушалась походка животного, указанные симптомы дополнялись снижением частоты дыхательных движений и гипотермией. Большинство изучаемых эффектов соединения РУ-1144 имели дозозависимую тенденцию. Описанная картина изменений в настоящем многопараметровом тестировании за счет совокупности указанных признаков может свидетельствовать о развитии седации с выраженной вегетотропной симптоматикой у животных. Обобщая полученные результаты, можно сделать заключение об отсутствии значимого нейротоксического влияния соединения РУ-1144 в терапевтической дозе, а также в дозе, превышающей ее в 2,7; 5,3; 10,6 раз. При дальнейшем увеличении дозы соединения РУ-1144 у животных развивается выраженная седация, а также отмечается снижение болевой чувствительности.

Заключение

В результате проведенного исследования при однократном внутривенном введении соединения РУ-1144 было выявлено, что данное вещество в исследуемых дозах практически не вызывает изменений в эмоциональном поведении животных, а также влияет на развитие побочных вегетативных эффектов.

При изучении соединения РУ-1144 в максимальных дозах равных 400 и 600 мг/кг наблюдались изменения со стороны центральной нервной системы (снижение двигательной координации) и высшей нервной деятельности (заторможенные поведенческие реакции).

Таким образом, проведенные многотестовые исследования общетоксического действия соединения РУ-1144 позволяют сделать вывод об отсутствии выраженного токсического действия соединения в эффективной дозе (18,8 мг/кг), а также в дозах равных 50, 100 и 200 мг/кг. Увеличение дозы тестируемого образца РУ-1144 до 400 и 600 мг/кг приводит к снижению скорости реакций, заторможенности и седации животных.

Полученные данные могут быть использованы при планировании дальнейших расширенных исследований данного соединения, что может указать на наличие предполагаемых побочных эффектов в высших дозах.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бугаева Л. И., Кузубова Е. А., Букатин М. В., Спасов А. А. Нейротоксикологические свойства препарата «Бендазол» // Вестник ВолгГМУ. 2012. № 2. С. 83–86.
2. Заболевания сердечно сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы / Д. О. Иванов, В. И. Орел, Ю. С. Александрович [и др.] // Медицина и организация здравоохранения. 2019. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zabolevaniya-serdechno-sosudistoy-sistemy-kak-prichina-smertnosti-v-rossiyskoy-federatsii-puti-resheniya-problemy>.
3. Tscharré M., Michelson A. D., Gremmel T. Novel Antiplatelet Agents in Cardiovascular Disease // J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2020. № 25(3). P. 191–200.
4. Buccheri S., Capodanno D., James S., Angiolillo D. J. Bleeding after antiplatelet therapy for the treatment of acute coronary syndromes: a review of the evidence and evolving paradigms // Expert Opin Drug Saf. 2019. № 18(12). P. 1171–1189.
5. Synthesis and evaluation of antioxidant and antiproliferative activity of 2-arylbenzimidazoles / A. Baldisserotto, M. Demurtas, I. Lampronti, M. Tacchini [et al.] // Bioorg Chem. 2019. P. 1–12.
6. Antiplatelet activity of new derivatives of benzimidazole containing sterically hindered phenolic group in their structure / A. A. Spasov, A. F. Kucheryavenko, K. A. Gaidukova [et al.] // Research Results in Pharmacology. 2020. Т. 6, № 1. P. 1–9.
7. Антитромботическая активность нового производного бензимидазола, имеющего в своей структуре пространственно затрудненный фенольный заместитель / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, К. А. Гайдукова [и др.] // Фармация и фармакология. 2020. Т. 8, № 2. С. 78–85.

8. Изучение нового производного бензимидазола, имеющего в своей структуре пространственно затрудненный фенольный заместитель, на моделях артериального и венозного тромбоза / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, К. А. Гайдукова [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. 2020. № 3. С. 62–66.
9. Антитромботическое действие соединения РУ-1144 на модели системного артериального тромбоза / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, А. В. Смирнов [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 1 (73). С. 111–115.
10. Нейротоксикологические свойства соединения РУ-891 с антитромбогенной активностью / А. А. Спасов, А. Ф. Кучерявенко, Д. В. Мальцев [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019. № 3 (71). С. 116–119.

Информация об авторах

Кучерявенко А. Ф. – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград, Россия

Гайдукова К. А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Жуковская О. Н. – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории органического синтеза Научно-исследовательского института физической и органической химии, Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила в редакцию 10.02.2022; одобрена после рецензирования 14.02.2022; принята к публикации 18.02.2022