

© Драчук О.П.

УДК: 615.015:615.099.092

Драчук О.П.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра фармакології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ БЕНЗІМІДАЗОЛУ ТА КИСЛОТ ЦИКЛУ КРЕБСА

Резюме. При дослідженні гострої токсичності на мишах встановлено, що нові похідні бемітилу та кислот циклу Кребса за показником ЛД₅₀ можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин. При аналізі залежності безпечності досліджуваних сполук від характеру кислотного залишку встановлено, що лимонна та α -кетоглутарова кислоти роблять сполуки менш токсичними. При порівнянні отриманих результатів з показником ЛД₅₀ еталонного актопротектора бемітила досліджувані сполуки володіють подібною або меншою токсичністю за бемітил.

Ключові слова: похідні бемітилу, кислоти циклу Кребса, гостра токсичність.

Вступ

Похідне бензімідазолу, бемітил, як відомо, є еталонним представником групи актопротекторів - препаратів, які запобігають розвитку втоми і покращують працездатність в звичайних та екстремальних умовах (гіпоксія, високі і низькі температури, гіподинамія тощо) [Питкевич и др., 2001; Зарубина, Шабанов, 2004]. Завдяки своїм унікальним властивостям, спрямованим на економізацію енергетичних ресурсів організму, він знайшов широке коло показів для свого застосування: в загальномедичній практиці, військовій медицині, медицині екстремальних станів та при виконанні здоровою людиною особливо інтенсивних навантажень [Бобков и др., 1984; Питкевич и др., 2001]. Однак арсенал сучасних актопротекторів на сьогоднішній день обмежений практично одним бемітилом, побічні ефекти якого (головний біль, диспепсичні розлади, гастралгії, гіперемія обличчя, надлишок психоактивуючої дії, порушення засинання, алергічні реакції, нежить тощо [Питкевич и др., 2001], перешкоджають його широкому застосуванню.

Наведені дані вказують на доцільність пошуку нових хімічних сполук з актопротекторною та, можливо, іншими активностями, придатних для створення на їх основі більш ефективних та безпечних лікарських засобів із подібною дією.

В цьому плані нашу увагу привернули нові похідні бемітилу та кислот циклу Кребса. Інтерес до цих речовин обумовлений з одного боку наявністю різноманітних ефектів у бемітилу. Адже окрім актопротекторної дії йому притаманні також протигіпоксичний ефект та спроможність покращувати пам'ять, антимуагенна, імуностимулююча і антиоксидантна активності, здатність стабілізувати та прискорювати репаративні процеси, психотропна дія [Бобков и др., 1984; Питкевич и др., 2001]. Різноманітні ефекти бемітилу пояснює його подібність за будовою до пуринових основ нуклеїнових кислот - аденіну та гуаніну. Тому прийом бемітилу призводить до активації в організмі реакцій протеїнсинтезу, в тому числі підсиленню утворення білків-ферментів енергетичного обміну та антиоксидантного захисту [Зарубина, Шабанов, 2004].

Спроба поєднання бемітилу з кислотами циклу Кребса має на меті одержання більш ефективних та без-

печних препаратів - природних метаболітів організму з широким спектром ефектів. Адже, за даними літератури [Зарубина, Шабанов, 2004], застосування субстратів циклу Кребса викликає виражений протигіпоксичний ефект. А гіпоксія, як відомо, лежить в основі патогенезу багатьох патологічних станів [Коваль и др., 2008].

Дані дослідників свідчать, що малат та α -кетоглутарат зменшують зону ішемії та нормалізують скоротливу здатність серця за умов експериментальної ішемії міокарда [Тишкин, 1990]. Їх виражена кардіопротекторна дія здійснюється через активацію циклу Кребса. В той же час малат активує пентозо-фосфатний цикл і тканинні дихальні ферменти. На основі фумарату створений та знайшов своє застосування для терапії невідкладних станів препарат мафусол [Селиванов и др., 2012]. Антигіпоксична дія фумарату натрію, основної діючої речовини препарату, забезпечується його участю в реакціях циклу Кребса в системі сукцинат-фумарат-малат. При вираженій нестачі кисню замість окислення фумарату в малат відбувається відновлення фумарату в сукцинат. Крім того, що реакція відновлення фумарату супроводжується самостійним синтезом АТФ, вона ще й звільняє для потреб гліколізу окислену форму НАД⁺. Отже за умов гіпоксії перетворення фумарату мають здатність підтримувати як аеробні, так і анаеробні шляхи синтезу АТФ, збільшуючи цим життєздатність клітин в гіпоксичних умовах [Селиванов и др., 2012].

Використання янтарної кислоти також викликає антигіпоксичну дію [Коваль и др., 2008]. Це пояснюється здатністю сукцинату посилювати незалежні від НАДН-оксидазного шляху компенсаторні метаболічні потоки, наприклад сукцинатоксидазний, що призводить до попередження ранніх порушень дихального ланцюга. Лимонна кислота, збільшуючи біодоступність янтарної кислоти, входить разом з останньою до комбінованих препаратів (наприклад, Лимонтар), ефективних при гіпоксичних станах [Коваль и др., 2008; Олейник и др., 2010].

Звичайно, вивчення фармакологічних властивостей нових хімічних сполук починається з дослідження їх гострої токсичності, що допомагає одержати інформацію щодо класу токсичності досліджуваних речовин,

Таблиця 1. Вивчення гострої токсичності похідних бемітилу на мишах при внутрішньошлунковому введенні.

Лабораторний шифр сполуки	Доза, мг/кг	Кількість загиблих/ кількість тварин в групі	LD ₅₀ та її довірчий інтервал, мг/кг	Основні ознаки гострого отруєння
БС	1000	1/3	1380 (920 ÷ 1830)	Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, зниження маси тіла
	1260	1/3		
	1580	2/3		
БМ	944	1/3	1016 (767 ÷ 1264)	Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, порушення координації рухів, клонічні судоми
	1000	2/3		
	1260	2/3		
БФ	944	1/3	1121 (931 ÷ 1311)	Пригнічення ЦНС, ускладнене дихання, участь додаткових м'язів в акті дихання
	1000	1/3		
	1260	2/3		
БЦ	1580	1/3	1870 (1150 ÷ 2600)	Збудження ЦНС, тахіпное, участь додаткових м'язів в акті дихання, клонічні судоми
	2000	2/3		
	2500	2/3		
БК	1260	1/3	1740 (1150 ÷ 2320)	Пригнічення ЦНС, порушення координації, клонічні судоми, утруднене дихання
	1580	1/3		
	2000	2/3		
БП	1000	1/3	1180 (730 ÷ 1640)	Пригнічення ЦНС, порушення координації, клонічні судоми, тахіпное
	1260	2/3		
	1580	2/3		

а також розрахувати їх LD₅₀, що дасть можливість вибрати дози при проведенні скрінингового вивчення очікуваної активності сполук [Стефанов, 2001]. Тому мета даного дослідження: визначити показники LD₅₀ нових похідних бензімідазолу та кислот циклу Кребса та охарактеризувати їх токсикологічні властивості.

Матеріали та методи

Для дослідження взято 6 нових похідних бемітилу - його солей з кислотами циклу Кребса: бемітилу сукцинат (БС), бемітилу цитрат (БЦ), бемітилу α-кетоглутарат (БК), бемітилу фумарат (БФ), бемітилу піруват (БП) та бемітилу малат (БМ). Досліди проведено на 90 білих мишах обох статей масою 18-25 г. Вивчення гострої токсичності з розрахунком середньолетальних доз при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам проводили за методом [Пастушенко та ін., 1985]. Кожна доза вивчалась на трьох мишах. LD₅₀ і довірчі межі розраховували згідно таблиці, приведеній у названій публікації. При оцінці гострої токсичності препаратів при пероральному введенні враховували кількість загиблих тварин, їх загальний стан, поведінкові реакції, реакції на зовнішні подразники та ін. Спостереження велось протягом 14 днів. Ступінь токсичності визначали згідно класифікації токсичності хімічних речовин [Стефанов, 2001].

Результати. Обговорення

Результати вивчення гострої токсичності похідних

бемітилу на мишах при внутрішньошлунковому введенні представлені в таблиці 1.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що LD₅₀ досліджуваних сполук знаходяться в межах 1016-1870 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам. Отже всі досліджувані похідні бемітилу можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин.

При введенні токсичних доз похідних бемітилу у тварин спостерігали ознаки інтоксикації: знижувалась рухлива активність, був відсутній апетит, спостерігався набряк повік, порушувалась координація рухів, розвивався ступор, клоніко-тонічні судоми, після чого наступала загибель тварин. Практично всі досліджувані речовини (БС, БМ, БФ, БК, БП) в токсичних дозах пригнічували ЦНС, за виключенням бемітилу цитрату, введення якого призводило до збудження ЦНС.

Порівнюючи хімічну будову досліджуваних речовин, можна встановити, які саме радикали привносять зміни в бік збільшення чи зменшення гострої токсичності солей бемітилу. Так, зниження токсичності спостерігається за наявності в структурі похідних бемітилу залишків лимонної та α-кетоглутарової кислот (відповідно, сполуки з лабораторними шифрами БЦ та БК). Навпаки, незначне підвищення токсичності солей бемітилу має місце при присутності в їх складі яблучної та фумарової кислот (відповідно, сполуки з лабораторними шифрами БМ, БФ).

Оцінюючи отримані результати в порівнянні з да-

ними гострої токсичності при внутрішньошлунковому введенні еталонного актопротектора бемітила (ЛД₅₀ 1120 мг/кг) [Квитчатая, 2001], слід відмітити, що приєднання до бензімідазолу кислот циклу Кребса, не змінює або зменшує токсичність похідних бемітилу. Так, БМ та БФ ідентичні за показником ЛД₅₀ до бемітилу, решта досліджуваних сполук є менш токсичними за еталонний актопротектор.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отримані в результаті роботи дані дозволяють характеризувати досліджувані похідні бензімідазолу та

кислот циклу Кребса при пероральному введенні білим мишам як малотоксичні речовини і тому перспективні для подальших досліджень їх фармакологічних властивостей.

2. ЛД₅₀ похідних бензімідазолу та кислот циклу Кребса знаходяться в межах 1016-1870 мг/кг при одноразовому внутрішньошлунковому введенні мишам.

3. Досліджувані сполуки можуть бути віднесені до IV класу малотоксичних речовин.

Нові похідні бензімідазолу та кислот циклу Кребса представляють інтерес для подальшого вивчення їх фармакологічних властивостей, зокрема, актопротекторних та протигіпоксичних.

Список літератури

- Бемитил (bemitylum) - антигіпоксанти, актопротектори: фармакологические эффекты и клиническое применение в медицине: Информ. бюл. / [Э.С. Питкевич, М.О. Лозинский, А.Н. Лызики и др.]. - К., 2001. - 44 с.
- Фармакологическая коррекция утомления / [Ю. Г. Бобков, В. М. Виноградов, В.Ф. Катков и др.]. - М.: Медицина, 1984. - 208 с.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. - К.: Авіцена, 2001. - 528 с.
- Зарубина И. В. Молекулярная фармакология антигіпоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. - СПб.: Издательство Н-Л, 2004. - 368 с.
- Квитчатая А.И. Вестибулопротекторная активность и механизм действия бемитила и этоксибемитила: дис. кандидата мед. наук: 14.03.05 / Квитчатая А.И. - Киев, 2001. - 191 с.
- Гигиена и санитария / [Т.В. Пастушенко, Л.Б. Маруший, А.А. Жуков, Ю.А. Пилипенко]. - 1985. - № 6. - С. 46-48.
- Современные подходы к фармакологической коррекции гипоксических состояний / И. В. Коваль, Н. В. Вдовенко, В. А. Козловский, В. П. Кутняк // Спорт. мед. - 2008. - № 1. - С. 36-41.
- Тишкин В.С. Влияние а-кетоглутарата, малата и а-глицерофосфата на биоэнергетические процессы в ишемизированном сердце / В.С. Тишкин // Укр. биохим. журн. - 1990. - Т. 62, № 4. - С. 93-96.
- Фармакология спорта; под ред. С. А. Олейник, Л. М. Гуниной, Р. Д. Сейфула. - Киев: Олимпийская л-ра, 2010. - 638 с.
- Фумаратсодержащие инфузионные растворы как средство выбора при оказании неотложной медицинской помощи / [Е. А. Селиванов, Л. В. Слепнева, Н. Н. Алексеева и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. - 2012. - № 1(39). - С. 85-94.

Драчук О.П.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА И КИСЛОТ ЦИКЛА КРЕБСА

Резюме. При исследовании острой токсичности на мышах установлено, что новые производные бемитила и кислот цикла Кребса по показателю ЛД₅₀ могут быть отнесены к IV классу малотоксичных веществ. Анализируя зависимость безопасности исследуемых соединений от характера кислотного остатка установлено, что лимонная и α-кетоглутаровая кислоты делают соединения менее токсичными. При сравнении полученных результатов с ЛД₅₀ эталонного актопротектора бемитила исследуемые соединения обладают подобной или меньшей токсичностью, чем бемитил.

Ключевые слова: производные бемитила, кислоты цикла Кребса, острая токсичность.

Drachuk O.P.

RESEARCH OF ACUTE TOXICITY FOR NEW DERIVATIVES OF BENZIMIDAZOLE AND ACIDS OF KREBS CYCLE

Summary. It was researched on the mice that the new derivatives of bemithyl and acids of Krebs cycle belong to the 4th class of low-toxic substances. The analysis of dependence between safety of the investigated compounds and the character of acid residual showed that citric and α-ketoglutaric acids do compounds less toxic. The comparison of the received results with LD₅₀ of standard actoprotector bemithyl indicated that the investigated compounds are similar or less toxic, than bemithyl.

Key words: derivatives of bemithyl, acids of Krebs cycle, acute toxicity.

Стаття надійшла до редакції 7.09.2012 р.

© Качула С.О.

УДК: 547.455.623:612.391:599.323.4

Качула С.О.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра біологічної та загальної хімії (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

БІОТРАНСФОРМАЦІЯ ІНДОМЕТАЦИНУ У ГОЛОДУЮЧИХ ЩУРІВ НА ФОНІ ВВЕДЕННЯ УДФ-ГЛЮКОЗИ

Резюме. Біотрансформація відіграє ключову роль в терапевтичному ефекті індометацину, оскільки його метаболіти позбавлені протизапальної дії. На перетворення препарату впливають різні чинники, зокрема введення УДФ-глюкози.