

УДК 615.451.16::581.45:54.02:54-116

И.В. ТРУТАЕВ

Національний фармацевтичний університет

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ ОЛИГОПЕПТИДОВ

Проведены исследования по оценке острой токсичности синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина). Изучение острой токсичности синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина) проведено на двух видах животных (белых мышах и крысах) в соответствии с требованиями к доклиническому изучению новых лекарственных средств при внутрибрюшинном введении препаратов. Экспериментально доказано, что ни один из препаратов, ни в одной из испытанных доз не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели животных. Исследуемые синтетические олигопептиды (тимоген, неоген и седатин) по классификации К.К. Сидорова относятся к классу безвредных веществ. LD_{50} тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении установить не удалось, $LD_{50} > 10000$ мг/кг LD_{50} .

Ключевые слова: острая токсичность; синтетические олигопептиды; седатин; тимоген; неоген

ВСТУПЛЕНИЕ

С интенсификацией животноводства усложняется и сфера его ветеринарного обслуживания. Болезни продуктивных животных стали разнообразнее и сложнее. Они трудно поддаются профилактике и терапии классическими путями. В настоящее время актуальной проблемой в ветеринарии является увеличение количества и разнообразия фармакологических средств. Новые перспективы в этом направлении открывает создание фармакологических препаратов для поддержания продуктивного здоровья сельскохозяйственных животных [3, 7, 11].

За последние 20–25 лет экспериментальных и клинических фармакологов заинтересовали вначале природные, выделенные из тканей животных, а затем ресинтезированные и модифицированные олигопептиды, обладающие широким спектром биологической активности в плане повышения и восстановления защитно-приспособительных возможностей организма. К настоящему времени получены и в той или иной мере биологически охарактеризованы десятки различных синтетических олигопептидов. Наиболее близки и перспективны к широкому использованию в ветеринарной медицине синтетические аналоги природных олигопептидов — тимоген, неоген и седатин [2, 5, 7, 9].

Тимоген — L-глутамил-L-триптофан натрия соль — синтетический аналог дипептида,

ранее выделенного из тимуса, а точнее из его нативного препарата тималина [5, 6, 11].

Неоген представляет собой модифицированный тимоген, в который введен изолейцил. Это трипептид — L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан натрия соль [5, 6].

Седатин представляет собой пентапептид, близкий по структуре к концевой группе гормона роста. Его особенностью является то, что наряду с четырьмя левовращающимися он содержит одну правовращающую аминокислоту. Это L-аргинил-L-тирозил-D-аланил-L-фенилаланил-L-глицин натрия соль [5, 6, 10].

Учитывая недостаточную изученность синтетических олигопептидов в биологии, фармакологии и медицине и почти полное отсутствие сведений о них в ветеринарной науке, прежде чем изучать общебиологическую и фармакологическую активность этих средств целесообразным является изучение их токсикологических свойств. Целью нашей работы стало проведение исследования по оценке острой токсичности синтетических олигопептидов [1, 2, 3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценку острой токсичности изучаемых синтетических олигопептидов (тимогена, неогена и седатина) проводили на белых мышах в соответствии с требованиями к доклиническому изучению новых лекарственных средств при внутрибрюшинном введении препаратов [1, 8].

С этой целью подобрано 144 особей самцов белых беспородных мышей со средней массой тела

© И.В. Трутаев, 2011

20,0 ± 2,0 г. В трёх опытах по каждому препарату 48 животных были распределены на 6 групп по 8 животных в каждой. Животным опытных групп вводили однократно внутривентриально растворы испытуемых препаратов из расчёта доз: 250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг. Эти дозы превосходили предполагаемые лечебные в 25–1000 раз. Особям контрольных групп вводили внутривентриально стерильный физиологический раствор.

С целью оценки видовой чувствительности к препаратам были выполнены исследования и на другом виде животных — нелинейных белых крысах массой 200,0 ± 10,0 г.

На белых крысах изучена острая токсичность неогена и седатина при внутривентриальном введении в дозах: 250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг. В группах было по 5 животных, всего 60 особей-самцов линии Wistar. Опыты проведены по той же методике, что и на белых мышах.

Наблюдения за общим состоянием и поведением животных проводили в течении 14 дней [1, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам первого опыта установлено, что ни один из препаратов, ни в одной из испытанных доз не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели мышей (табл. 1).

В течение первого часа эксперимента происходили изменения в поведении животных. Они были обусловлены процессом инъекции

и выражались в незначительном беспокойстве, возбуждении. Затем эти признаки исчезли бесследно и не появлялись на протяжении всего срока ежедневных экспериментальных наблюдений. У мышей не регистрировали изменение аппетита, питьевой возбудимости и появления других нефизиологических признаков. Исключением было применение седатина в дозах 5000,0 и 10000,0 мкг/кг.

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика поведенческой реакции мышей в течение первых 5-ти часов наблюдений, которым вводили тимоген и седатин в дозе 10000,0 мкг/кг.

Установлено, что если под влиянием тимогена в течение первого часа (как в контрольной группе, так и под влиянием неогена) происходило некоторое возбуждение двигательной активности и тактильной чувствительности мышей, то седатин действовал в обратном направлении.

Уже во второй половине первого часа животные успокоились, а затем в течение вторых 2-х с половиной часов становились менее подвижными по сравнению с группой контрольной патологии. К 5-му часу наблюдений животные не отличались по группам.

На протяжении всего срока эксперимента наблюдали полное отсутствие клинических признаков интоксикации как у контрольных, так и у опытных животных всех групп.

Таким образом, проведённые опыты на белых мышах показали практическую нетоксичность

Таблица 1

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НЕОГЕНА ДЛЯ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Доза препарата, мкг/кг	n	Из них погибло	Клиника интоксикации	Изменения в поведении
Контрольная патология	8	0	Отсутствует	Наблюдалась
250,0	8	0	Отсутствует	Наблюдалась
500,0	8	0	Отсутствует	Наблюдалась
1000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдалась
5000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдалась
10000,0	8	0	Отсутствует	Наблюдалась

Таблица 2

ПОВЕДЕНЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ МЫШЕЙ, КОТОРЫМ ПРИМЕНЯЛИ ТИМОГЕН И СЕДАТИН В ДОЗЕ 10000,0 МКГ/КГ

Часы после введения препаратов	Реакция					
	нормальная		возбуждение		угнетение	
	тимоген	седатин	тимоген	седатин	тимоген	седатин
1	+	-	+	-	-	±
2	0	-	0	-	-	+
3	0	±	0	-	-	+
4	0	±	0	-	-	±
5	0	0	0	-	-	0

Примечание: 0 — норма; + возбуждение; - угнетение; ± между нормой, возбуждением или угнетением.

синтетических олигопептидов в диапазоне испытанных доз.

Во втором опыте на крысах экспериментально установлено, что внутрибрюшинные инъекции физраствора и олигопептидов вызывали некоторое возбуждение животных, которое проходило без последствий в течение 0,5–1,0 часа. За весь период наблюдений крысы контрольных групп не отличались от опытных. Исключением было лишь применение седатина в дозе 10000,0 мкг/кг, когда препарат в течение первых 3–4 часов вызывал замедление подвижности и уменьшение тактильной чувствительности. К 5-му часу эти признаки исчезали, и опытные животные не отличались от животных группы контрольной патологии.

Выявлены особенности влияния синтетических олигопептидов на белых мышей и крыс. Так, ди- и трипептиды даже в очень больших дозах не вызывают вообще клинических признаков взаимодействия с организмом, тогда как введение пентапептида седатина в высоких дозах сопровождалось некоторым угнетением подвижности и тактильной чувствительности.

Установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам максимально допустимых доз синтетических олигопептидов на протяжении 14 дней не наблюдали признаков интоксикации, понижения двигательной активности и гибели животных. В конце срока наблюдения все животные оставались подвижными и бодрыми.

Таким образом, проведенные опыты с тимогеном, неогеном и седатином на 2 видах животных в широком диапазоне доз (250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг) показали, что изучаемые синтетические олигопептиды по классификации К.К. Сидорова относятся к классу безвредных веществ [4]. ЛД₅₀ тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении установить не удалось, ЛД₅₀ > 10000 мг/кг ЛД₅₀.

ВЫВОДЫ

1. Экспериментально доказано, что ни один из синтетических олигопептидов (тимоген, неоген, седатин) ни в одной из испытанных доз (250; 500; 1000,0; 5000 и 10000 мкг/кг) при внутрибрюшинном введении не проявил общетоксического действия и не вызвал гибели животных.
2. Установлено, что изучаемые синтетические олигопептиды по классификации К.К. Сидорова относятся к классу безвредных веществ.
3. В результате опыта ЛД₅₀ тимогена, неогена и седатина при внутрибрюшинном введении животным установить не удалось, ЛД₅₀ > 10000 мг/кг ЛД₅₀.

4. Синтетические олигопептиды (тимоген, неоген и седатин) являются перспективными нетоксичными фармакологическими средствами.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / Под ред. О.В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
2. Малинин В.В. Механизмы действия синтетических пептидных тимоимитетиков: автореф. ... доктора мед. наук. — С.Пб., 2001. — 35 с.
3. Мещеряков Н.П. Сравнительная экспериментальная фармакология и клиническое применение адаптогенов в ветеринарии: дис. ... доктора ветер. наук. — Воронеж, 2004. — 458 с.
4. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. веществ. — М.: Медицина, 1973. — Вып. 13. — С. 47-57.
5. Трутаев И.В. Липидный обмен у животных и влияние на него синтетического олигопептида седатина / И.В. Трутаев, В.С. Бузлама // Сб. тр.: Современные проблемы ветеринарной терапии и диагностики болезней животных. Матер. юбилейной Междунар. научно-практ. конф. ветеринарных терапевтов и диагностов, посвящ. 90-летию со дня рожд. Кабыша А.А. — Троицк, 17–19 мая 2007. — Троицк, 2007. — С.110–111.
6. Фатеева Л.В. Механизмы стресс-протекторного действия коротких пептидов у крыс разного возраста: дис. ... канд. мед. наук. — С.Пб., 2002. — 144 с.
7. Шахов А.Г. Концепция эколого-адаптационной теории возникновения, развития массовой патологии и защиты здоровья животных в сельскохозяйственном производстве / А.Г. Шахов, В.С. Бузлама, В.Т. Самохин и др. — М.: Росинформагротех, 2000. — 41 с.
8. Экспресс-метод определения среднесмертельных доз химических веществ / Г.В. Пастушенко, Л.Б. Марушный, А.А. Жуков и др. // Гигиена и санитария. — 1995. — № 6. — С. 46–48.
9. Birkmayer W. Increased life expectancy resulting from L. Deprenyl addition to Madopar treatment in Parkinson's disease: a long-term study / W. Birkmayer, J. Knoll, P. Rieder // J. Neurol. Transmiss. — 1985. — Vol. 64. — P. 113–127.

10. Wierenga P.K. Enhanced selectivity of hyperthermic purging of human progenitor cells using Goralatide, an inhibitor of cell cycle progression / P.K. Wierenga, M.K. Brenner, A.W. Konings // Bone Marrow Transpl. — 1998. — Vol. 21. — P. 73–78.
11. Zamora R. Comparatovo antioxidant effectivents of dietary β -carotene, vitamin E, selenium and coenzyme Q in rat erythrocytes and plasma / R. Zamora, F.J. Hidalgo, A.L. Tappel // J. Nutr. — 1991. — Vol. 121, № 1. — P. 50–56.

УДК 615.451.16:581.45:54.02:54-116

I.V. Трутаєв

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ СИНТЕТИЧНИХ ОЛІГОПЕПТИДІВ

Проведені дослідження з оцінки гострої токсичності синтетичних олігопептидів (тимогену, неогену та седатину). Дослідження гострої токсичності синтетичних олігопептидів (тимогену, неогену та седатину) проведено на двох видах тварин (білих мишах і щурах) відповідно до вимог з клінічного вивчення нових лікарських засобів при внутрішньоочеревинному введенні препаратів. Експериментально доведено, що жоден із препаратів в жодній із досліджених доз не проявляв загальнотоксичної дії та не викликав загибелі тварин. Досліджувані синтетичні олігопептиди (тимоген, неоген і седатин) по класифікації К.К. Сидорова відносяться до класу нешкідливих речовин. LD_{50} тимогену, неогену і седатину при внутрішньоочеревинному введенні встановити не вдалося, $LD_{50} > 10000$ мг/кг.

Ключові слова: гостра токсичність; синтетичні олігопептиди; седатин; тимоген; неоген

UDC 615.451.16: :581.45:54.02:54-116

I.V. Trutaev

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF ACUTE TOXICITY OF SYNTHETIC OLIGOPEPTIDES

Study of the acute toxicity of synthetic oligopeptides (thymogen, neogene and sedatin) have been conducted. Study of the acute toxicity of synthetic oligopeptides (thymogen, neogene and sedatin) has been performed on two species of animals (white mice and rats) in accordance with the requirements to pre-clinical studies of new drugs for intraperitoneal administration.

Experimentally it is proved that any of the drugs, any of the doses tested showed no general toxic action and did not cause animal's death. Synthetic oligopeptides investigated (thymogen, neogene and sedatin) by classification K.K. Sidorov's belong to harmless substances. LD_{50} of thymogen, neogene and sedatin by intraperitoneal administration could not be established, $LD_{50} > 10000$ mg/kg.

Key words: acute toxicity; synthetic oligopeptides; sedatin; thymogen; neogene

Адреса для листування:

61020, м. Харків, вул. Крилова, 8.

Кафедра біології, фізіології та анатомії людини

Тел. (057) 733-17-58

Надійшла до редакції:

30.05.2011