

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Рекомендована д.м.н., професором С.М.Дроговоз

УДК 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3

### ДОСЛІДЖЕННЯ НЕШКІДЛИВОСТІ ПОХІДНОГО 3-(ТЕТРАГІДРОБЕНЗО[b]ТІЄНО[2,3-d]ПІРИМІДИН-2-ІЛ) КУМАРИНІВ, ЯКИЙ ВИЯВЛЯЄ ВИРАЗНУ АНТИАЛЕРГІЧНУ АКТИВНІСТЬ

Л.В.Яковлева, О.Б.Леницька

Національний фармацевтичний університет

Стаття присвячена дослідженню гострої токсичності та вивченню впливу на функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) речовини під шифром "R-10", яка є похідним 3-(тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів та за результатами скринінгового дослідження виявляє виразну антиалергічну активність. Гостру токсичність досліджуваної речовини під шифром "R-10" проводили за умов однократного внутрішньошлункового введення відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України за допомогою експрес-методу Т.В.Пастушенко і співавт. Дослідження впливу речовини під шифром "R-10" на функціональний стан ЦНС щурів проводили за допомогою інтегрального тесту "відкрите поле". За результатами отриманих даних встановлено, що досліджувана речовина під шифром "R-10", яка є похідним 3-(тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів, при внутрішньошлунковому введенні відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності  $5000 < LD_{50} < 15000$  мг/кг) та при внутрішньошлунковому введенні в дозі 1 мг/кг не чинить негативного впливу на функціональний стан ЦНС.

Спалах алергічних захворювань, який досяг наприкінці ХХ століття масштабу епідемії, сформував серйозну соціальну, економічну та медичну проблему в усьому світі. За даними епідеміологічних досліджень на алергічні захворювання страждає кожен 5-й мешканець нашої планети: кожен шостий американець, кожен четвертий німець, від 5 до 40% населення України. Розповсюдженість алергічних захворювань кожні 10 років подвоюється. Якщо така тенденція збережеться, то до 2015 року, за даними ВООЗ, половина населення європейського континенту буде мати

прояви алергії в тій чи іншій формі [8-10]. Актуальність даної проблеми зростає з кожним роком, що потребує розвинутої спеціалізованої медичної допомоги.

Фармацевтичний ринок України представлений цілим рядом антигістамінних препаратів (H<sub>1</sub>-блокаторів). За впливом на ЦНС, тривалістю дії H<sub>1</sub>-блокатори поділяють на препарати першого покоління — "класичні" та нові "селективні", які відносяться до 2-го та 3-го поколінь. Антиалергічні препарати розрізняються між собою за фармакокінетичними та фармакодинамічними параметрами. Серед відмінностей — швидкість початку дії та тривалість клінічного ефекту, вплив на ЦНС, вплив на холінергічні рецептори. До недоліків засобів 1-го покоління належать, перш за все, седативний ефект та короткотривала дія, можливість потенціювання впливу алкоголю і препаратів, які пригнічують центральну нервову систему. У той же час препарати 2-го покоління теж не позбавлені недоліків. Вони виявляють кардіотоксичний вплив [7-10]. Все це обумовлює актуальність пошуку та створення нових високоефективних безпечних лікарських засобів для профілактики та лікування алергічних захворювань.

При проведенні в даному напрямку пошукових робіт у НФаУ було виділено перспективну речовину, яка є похідним 3-(тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів, синтезованих на кафедрі органічної хімії С.В.Власовим під керівництвом чл.-кор. НАН України, проф. В.П.Черних, та проявляє виразну антигістамінну та антиалергічну дію [5].

Зважаючи на те, що дана речовина є перспективною для створення на її основі нового вітчизняного антиалергічного препарату згідно з вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ

Таблиця 1

Дослідження гострої токсичності похідного 3-тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл) кумаринів під шифром "R-10" на мишах при внутрішньошлунковому введенні

Група, № п/п	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі	Отриманий ефект: загибель тварин/кількість тварин
1	15000	3	3/3
2	10000	3	3/3
3	6300	3	2/3
4	5620	3	1/3
5	5000	3	1/3
6	2500	3	0/3

України необхідною умовою комплексу доклінічних досліджень нових речовин є вивчення нешкідливості при одноразовому введенні та дослідження впливу на функціональний стан ЦНС [2].

#### Матеріали та методи

З метою визначення безпечності досліджуваної речовини в умовах короткотривалої дії та основного параметра токсичності, а саме, середньолетальної дози (LD<sub>50</sub>) гостру токсичність похідного 3-тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл) кумаринів під шифром "R-10" проводили за умов його однократного внутрішньошлункового введення відповідно до рекомендацій ДФЦ МОЗ України [2]. Вибір досліджуваних доз проводили за допомогою експрес-методу Пастушенко Т.В. і співавт. [4]. Дослідження проведені на білих безпородних мишах масою 15-25 г. Спостереження за тваринами проводили протягом 14 днів. Ступінь токсичності препарату оцінювали за зміною загального стану тварин та летальністю.

З метою виявлення можливого седативного ефекту похідного 3-(тетрагідробензо[b]тієно[2,3-d]піримідин-2-іл)кумаринів проведено дослідження впливу речовини під шифром "R-10" на функціональний стан ЦНС щурів. У роботі використо-

ували загальноприйнятий в експериментальній токсикології інтегральний тест "відкрите поле", який дозволяє визначити ступінь впливу досліджуваної речовини на рухову, орієнтовно-дослідницьку та емоційну активність дослідних тварин [2]. Ступінь впливу речовини під шифром "R-10" в дозі 1 мг/кг на функціональний стан ЦНС оцінювали порівняно з препаратом "Лоратадин" виробництва корпорації "Артеріум", ВАТ "Київмедпрепарат", серія №60907. Експеримент проведено на статевозрілих білих безпородних щурах-самцях масою 150-200 г. Поведінкові реакції щурів вивчали після введення досліджуваної речовини під шифром "R-10" та препарату порівняння "Лоратадин" протягом 21-го дня.

Проводили експериментальні дослідження гострої токсичності на лабораторних тваринах — безпородних мишах обох статей, вирощених у СПДФО "Шаповалов О.Ю." (м. Харків), та впливу на функціональний стан ЦНС — на білих безпородних щурах-самцях, вирощених у віварії ЦНДЛ НФаУ. Усіх дослідних тварин після періоду акліматизації утримували у стандартних санітарних умовах віварію у ЦНДЛ НФаУ. Під час експерименту тварини знаходились у віварії при t 20-24°C, вологості 50-55%, природному світловому режимі "день-ніч" у пластикових клітках на збалансованому харчовому раціоні відповідно до діючих норм [1].

Усі дослідження проводили з дотриманням правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей" [6].

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою спеціальної програми Statistica 6.0 for Windows ПК Pentium 200 [3].

#### Результати та їх обговорення

Результати, наведені в табл. 1, свідчать про те, що загибель тварин спостерігали при введенні дози 5000 мг/кг. Згідно з отриманими даними LD<sub>50</sub> досліджуваної речовини під шифром "R-10" для мишей при внутрішньошлунковому введенні

Таблиця 2

Показники функціонального стану ЦНС білих безпородних щурів під впливом речовини під шифром "R-10" та препарату порівняння "Лоратадин" у дозі 1 мг/кг (Me (Q<sub>25</sub>-Q<sub>75</sub>))

Показники	Групи тварин		
	інтактний контроль	речовина під шифром "R-10"	таблетки "Лоратадин"
Кількість перетинань	12,00 (12÷16)	15,00 (14,5÷21,5)	22,5 (15÷29,5)
Кількість вертикальних стійок	1,00 (1÷2)	0,5 (0÷2,5)	3,50 (2,5÷4,5)
Кількість зазирань у нірки	5,00 (5÷6)	6,00 (6÷9)	10,00 (7,5÷13,5)
Кількість дефекацій	3,00 (3÷5)	0,00 (0÷0,5)	1,50 (0÷3,5)
Кількість уринацій	1,00 (0÷1)	0,00 (0÷0,5)	0,00 (0÷0)
Кількість умивань	0,00 (0÷0)	1,00 (0÷2,5)	0,00 (0÷0)
Сума видів активності	24,00 (23÷26)	23,00 (23÷35)	36,00 (27÷47,5)

знаходиться в інтервалі доз 5000-6300 мг/кг. Згідно з методикою за найменшою дозою встановленого інтервалу знаходимо в таблиці, запропонованій авторами [5], значення LD<sub>50</sub> з довірчим інтервалом, яке дорівнює 5860 (4840-6880) мг/кг. Таким чином, згідно з експрес-методом Пастушенко Т.В. і співавт. при вивченні гострої токсичності встановлено, що досліджувана речовина під шифром "R-10" за класифікацією Сидорова К.К. [3] відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності 5000<sub>50</sub>Ш мг/кг).

За результатами проведеного дослідження (табл. 2) загальна сума видів активності в групах тварин, яким вводили досліджувану речовину під шифром

"R-10" та препарат порівняння "Лоратадин", не відрізнялася від показника групи інтактного контролю. Аналіз отриманих результатів свідчить про відсутність будь-якого впливу на функціональний стан ЦНС шурів дослідженої речовини під шифром "R-10" та препарату "Лоратадин".

#### ВИСНОВКИ

Досліджувана речовина під шифром "R-10" відноситься до класу практично нетоксичних речовин (V клас токсичності 5000<sub>50</sub>Ш мг/кг).

Досліджувана речовина під шифром "R-10", як і препарат порівняння "Лоратадин", у дозі 1 мг/кг не чинить пригнічуючої або збуджуючої дії на функціональний стан ЦНС.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Западнюк М.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. *Лабораторные животные. Использование в эксперименте.* — К.: Высш. шк., 1983. — 382 с.
2. Коваленко В.М., Стефанов О.В., Максимов Ю.М., Трахтенберг І.М. *Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів. У кн.: Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. реком. / За ред. чл.-кор. АМН України О.В.Стефанова.* — К., 2001. — С. 74-97.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. *Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.* — 2001. — 320 с.
4. Пастушенко Т.В., Маруший Л.Б., Жуков А.А., Пулипенко Ю.А. // *Гигиена и санитария.* — 1985. — №6. — С. 45-48.
5. Яковлева Л.В., Леницька О.Б., Власов С.В. // *Ліки.* — 2007. — №1-2. — С. 63-67.
6. *Commission of the European Communities: Council Directive of 18 December 1986 on the Laws, regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (87/18/EEC). The Rules Governing Medicinal Products in the European Community.* — 1991. — Vol. 1. — P. 145-146.
7. Conboy-Ellis K., Braker-Shaver S. // *Nurse Pract.* — 2007. — Vol. 32, №4. — P 44-49.
8. Dahinden C.A., Bisehoff S.C. // *Allergy Today.* — 1990. — Vol. 3, №8. — P. 1-4.
9. Muether P.S., Gwaltney J.M. // *Clinical Infectious Dis.* — 2001. — Vol. 33. — P. 1483-1488.
10. Stull D.E., Roberts L., Frank L. // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — Vol. 23, №4. — P. 811-819.

УДК 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3  
ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗВРЕДНОСТИ ПРОИЗВОДНОГО  
3-(ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[Ь]ТИЕНО[2,3-д]ПИРИМИДИН-  
2-ИЛ)КУМАРИНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩЕГО ВЫРАЖЕННУЮ  
АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Л.В.Яковлева, Е.Б.Леницкая

Статья посвящена исследованию острой токсичности и изучению влияния на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) нового производного 3-(тетрагидробензо[Ь]тиено[2,3-д]пиримидин-2-ил)кумаринов, который за результатами скринингового исследования проявил выраженную антиаллергическую активность. За результатами полученных данных установлено, что исследуемое вещество под шифром "R-10" относится к классу практически нетоксичных веществ (V класс токсичности 5000 < LD<sub>50</sub> < 15000 мг/кг) и в дозе 1 мг/кг не оказывает негативного влияния на функциональное состояние ЦНС.

UDC 615.9:616-021:615.451.16:615.32:615.218.3:547.587.51:547.853.3  
THE RESEARCH OF HARMLESSNESS OF 3-(TETRAHYDROBENZO[Ь]THIENO[2,3-d]PYRIMIDIN-2-YL)COUMARINS DERIVATIVE REVEALING THE MARKED ANTI-ALLERGIC ACTIVITY

L.V.Yakovleva, Ye.B.Lenitskaya

This article is devoted to the research of the acute toxicity and the study of the influence of a new derivative of 3-(tetrahydrobenzo[Ь]thieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)coumarins on the functional state of the central nervous system (CNS), according to the results of screening it revealed the marked anti-allergic activity. As the result of the data obtained it has found that the substance studied having the code "R-10" belongs to the class of practically non-toxic substances (V class of toxicity 5000 < LD<sub>50</sub> < 15000 mg/kg) and in the dose of 1 mg/kg does not have a negative effect on the functional state of the CNS.