

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

Н.Н. Кононенко, С.В. Колесник, Д.В. Гаман, А.А. Алтухов

Национальный фармацевтический университет

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-ТОКСИЧНОСТЬ» В РЯДУ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ α -АРИЛАМИДО- α -(2-ОКСОИНДО- ЛИНИЛИДЕН-3)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Приведены результаты изучения острой токсичности 14 новых производных α -ариламино- α -(2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты. Показано, что они относятся к IV–VI классам соединений по классификации К.К. Сидорова. При изучении связи «структура-острая токсичность» выявлено, что токсичность изменяется в различных пределах в зависимости от наличия в их молекуле разных функциональных групп. Наибольшей токсичностью обладает соединение, имеющее в своей структуре нафтильный радикал.

Ключевые слова: острая токсичность; α -ариламино- α -(2-оксоиндолинилиден-3)-уксусная кислота; заместители

ВСТУПЛЕНИЕ

При изучении токсикологических характеристик субстанции или лекарственных препаратов определение острой токсичности, как правило, является первым этапом, при котором получают информацию о безопасности вещества для здоровья человека в условиях кратковременного действия [1]. Изучение параметров острой токсичности позволяет получить необходимую информацию для установления уровня токсичности, соотношения между дозами и побочными эффектами, а также проводить сравнительную оценку токсичности новых субстанций с уже известными, наиболее эффективными прототипами или аналогами, которые широко используются в практической медицине [3]. Решение этих задач требует определения основных параметров токсичности веществ, а именно: среднесмертельной дозы и ее стандартной ошибки ($LD_{50} \pm m$), максимально переносимой дозы (LD_{100}), а также LD_{16} и LD_{84} [1].

Целью нашей работы явилось изучение острой токсичности новых производных α -ариламино- α -(2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты и установление связи «структура-токсичность».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучено 14 алкил-, арил- и гетериламидов α -(2-оксоиндолинилиден-3)-уксусной кислоты на нелинейных белых мышах обоего пола массой 20 ± 2 г. До введения исследуемых веществ экспе-

риментальные животные 5 дней проходили акклиматизацию в условиях экспериментальной комнаты [5]. Острую токсичность изучали при двух путях введения. Внутривентриально исследуемые вещества вводили в объеме не более 1 мл однократно в виде водных растворов или тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином 80, в дозах от 100 до 6000 мг/кг. Перед оральным введением животных за 4 часа лишали еды, затем их взвешивали и вводили исследуемые вещества в дозах от 2000 до 8000 мг/кг. Кормили мышей не раньше, чем через 4 часа после перорального введения новых субстанций [2]. Каждую дозу при обоих путях введения исследовали на шести животных.

На протяжении 14-дневного срока наблюдения оценивали общее состояние животных, динамику массы тела, цвет слизистых оболочек, температуру тела, учитывали количество погибших и выживших животных, определяли процент летальности в каждой серии.

Средние летальные дозы (LD_{50} , LD_{16} , LD_{84}) и их доверительные границы определяли методом Кербера [6], используя формулу:

$$DL_{50} = DL_{100} - \frac{\sum(zd)}{n},$$

где: DL_{100} – доза изучаемого вещества, которая вызывала гибель у всей группы животных;

z – среднее арифметическое из числа животных, у которых наблюдали учитываемую реакцию под влиянием каждой двух смежных доз;

d – интервал между каждыми двумя смежными дозами;

© Н.Н. Кононенко, С.В. Колесник, Д.В. Гаман,
А.А. Алтухов, 2010

$\Sigma (zd)$ – сума середнеарифметических чисел;
 n – кількість підопитних тварин в кожній групі.

При побудові графіка «доза – ефект» була вивчена приблизна стандартна помилка LD_{50} за формулою Геддама [4]. Стандарт розподілу визначали за графіком:

$$S = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2}$$

$$SLD_{50} = \sqrt{\frac{KSd}{n}}$$

За формулою Геддама

де: K – константа – 0,564;

S – стандарт розподілу;

d – інтервал між кожними двома сусідніми дозами;

n – кількість тварин в кожній серії досліду.

Степень токсичності встановлювали за класифікацією К.К.Сидорова [7].

РЕЗУЛЬТАТИ І ЇХ ОБСУЖДЕНИЕ

Аналізуючи дані, отримані при визначенні гострої токсичності при внутрішньочеревній дорозі введення, слід відзначити, що остання варіює у досліджуваних сполук в межах від 400 до 3200 мг/кг (табл.). При цьому за класифікацією К.К. Сидорова всі 14 сполук цього ряду є малотоксичними або практично нетоксичними сполуками.

В результаті експериментальних досліджень виявлено залежність гострої токсичності досліджуваних похідних α -ариламід- α -(2-оксоіндолиниліден-3)-уксусної кислоти від наявності в їх молекулі різних функціональних груп.

З даних таблиці видно, що з вивченого ряду сполук 1 Г – 14 Г найменш токсичною виявилася сполука 4 Г (LD_{50} – 3200 мг/кг), яка містить залишок гліцину.

Амідовані похідні α -ариламід- α -(2-оксоіндолиниліден-3)-уксусної кислоти мають токсичність в межах від 1000 до 1800 мг/кг. Введення метильної групи в різні положення бензольного кільця декілька підвищує токсичність досліджуваних сполук – 7 Г, 13 Г, 14 Г в порівнянні з анілідом 11 Г.

Дальніше збільшення токсичності спостерігається у сполук, які мають в своїй структурі атоми кисню (9 Г) і азоту. Серед даної групи амідів менш токсичним виявився пиперидид (LD_{50} 870 мг/кг), а більш токсичними виявилися пиперазиди, гостра токсичність яких становить від 550 до 790 мг/кг. Введення в структуру пиперазиду різних замісників, а саме: метильного (10 Г), бензильного

ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ α -(2-ОКСОИНДОЛИНИЛИДЕН-3)-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ВНУТРИБРЮШИННОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ, МГ/КГ

Исследуемое соединение	LD_{16}	LD_{50}	LD_{84}
1 Г	1500	3167±342,8	4000
2 Г	265	400±15,5	545
3 Г	555	870±44,1	995
4 Г	1530	3200±133,7	4050
5 Г	1461	1800±18,2	1910
6 Г	480	790±21,2	965
7 Г	535	625±22,2	710
8 Г	1570	1760±34,2	1930
9 Г	275	420±40,4	565
10 Г	495	550±18,9	605
11 Г	1255	1550±87,5	1935
12 Г	1870	2520±98,6	3270
13 Г	555	825±44,1	995
14 Г	945	1005±17,6	1155
Мексидол	410	430±10,5	515

(6 Г) і гідроксиетильного (5 Г) також впливає на гостру токсичність.

Найбільш токсичним з усієї досліджуваної групи виявилася сполука, що містить в своїй структурі нафтильний радикал 2 Г, LD_{50} , якого дорівнює 400 мг/кг.

Середню смертельну дозу нових сполук при внутрішньочеревній дорозі введення встановити не вдалося, так як всі тварини до кінця терміну спостереження були живі, залишалися активними, подвижними, з гарним апетитом і блискучим волоссяним покривом.

Таким чином, всі вивчені похідні належать до групи малотоксичних – 2 Г, 3 Г, 6 Г, 7 Г, 10 Г, 13 Г (IV клас токсичності), практично нетоксичних – 5 Г, 8 Г, 11 Г, 12 Г, 14 Г (V клас токсичності) і відносно безпечних – 1 Г, 4 Г (VI клас токсичності) сполук. Вони є перспективним класом для пошуку серед них речовин з різною фармакологічною активністю.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / [В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг] // Доклінічні дослідження лікарських засобів: [метод. рекомендації] / За ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна, 2001. – С. 74-97.

2. Западнюк В.И. Лабораторные животные / В.И. Западнюк. – К.: Вища школа, 1996. – 382 с.
3. Зосимов А.Н. Системный анализ в медицине / А.Н. Зосимов, В.П. Голик. – Х.: Торнадо, 2000. – 78 с.
4. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
5. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.О. Філо-ненко, Г.А. Сайфетдінова]. – К.: Авіценна, 2002. – 156 с.
6. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. – М.: Всерос. науч. центр по безопасности биологически активных веществ, 2000. – 352 с.
7. Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения / К.К. Сидоров // Токсикол. новых пром. хим. веществ. – 1973. – №13. – С. 47-51.

УДК 577.121.7:616-055.4:577.24

Н.М. Кононенко, С.В. Колісник, Д.В. Гаман, О.О. Алтухов

ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ЗВ'ЯЗОК «СТРУКТУРА-ТОКСИЧНІСТЬ» У РЯДУ НОВИХ ПОХІДНИХ α -АРИЛАМІДО- α -(2-ОКСОІНДОЛІНІЛІДЕН-3)-ОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Наведені результати вивчення гострої токсичності 14 нових похідних α -ариламід- α -(2-оксоіндолінілід-3)-оцтової кислоти. Показано, що вони відносяться до IV–VI класів нетоксичних сполук. При вивченні зв'язку «структура – гостра токсичність» з'ясовано, що токсичність змінюється в різних межах у залежності від наявності в їх молекулі різних функціональних груп. Найбільшу токсичність має сполука, яка містить у своїй структурі нафтильний радикал.

Ключові слова: гостра токсичність; α -ариламід- α -(2-оксоіндолінілід-3)-оцтова кислота; замісники

UDC 577.121.7:616-055.4:577.24

N.M. Kononenko, S.V. Kolisnyk, D.V. Gaman, O.O. Altukhov

ACUTE TOXICITY AND INTERRELATION «STRUCTURE-TOXICITY» IN A SERIES OF α -ARYLAMIDO- α -(2-OXOINDOLINILIDEN-3)-ACETIC ACID DERIVATIVES

Results of learning of an acute toxicity of new α -arylamido- α -(2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid derivatives have been reduced. It is shown, that they concern to the IV–VI classes of non-toxicity varies in various limits depending on presence in their molecule of different functional groups. The most toxicness is possessed by connection, having a naphthyl radical in the structure.

Key words: acute toxicity; α -arylamido- α -(2-oxoindoliniliden-3)-acetic acid; assistants

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Мельникова, 12.

Кафедра патологічної фізіології НФаУ.

Тел: (057) 706-30-66.

E-mail: pathology@kharkov.ukrfa.ua

Надійшла до редакції: 16.09.10