

**ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИИ КДЗ
В СРАВНЕНИИ С ЦИКЛОФОСФАМИДОМ**

Камчибекова Чолпон

*канд. мед. наук, старший научный сотрудник Инновационного центра
фитотехнологий Национальной академии наук Кыргызской Республики,
720071, Республика Кыргызстан, г. Бишкек, Проспект Чуй, 267*

E-mail: kamch1950@mail.ru

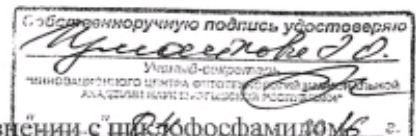
**STUDYING THE ACUTE TOXICITY OF KDZ SUBSTANCE
IN COMPARISON WITH CYCLOFOSFAMIDE**

Cholpon Kamchibekova

*Candidate of medical sciences, senior research scientist of the Innovative center
of phytotechnologies of National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic,
720071, Kyrgyzstan, Bishkek, Prospectus Chuy, 267*

АННОТАЦИЯ

Исследование химиотерапевтических (ХТ) средств является перспективным направлением химии, фармакологии и онкологии, где определенное место принадлежит нитрозометилмочевинам (НММ) [6]. Интерес к данной проблеме объясняется расширением сферы побочных действий препаратов, например, некоторые средства вызывают изменения в эндокринной системе, проявляют иммунодепрессивное действие, нейротоксичность и т. д. [3]. Современная медицина заинтересована в создании новых противоопухолевых (ПО) средств, близких к метаболитам организма, поскольку они обладают малой токсичностью, хорошей растворимостью, избирательностью действия. При разработке углеводных производных НММ предусматривалось изучение особенностей строения, реакционной способности углеводов с участием гликозидных связей, которые являются важнейшими



структурными элементами многих биологически активных веществ [1]. В связи с этим изучение острой токсичности субстанции КДЗ имеет важное значение.

По методу Литчфилда и Уилкоксона определялась доза ЛД₅₀, вызывающая гибель 50% животных. Фармакологическими исследованиями установлено, что гликозилирование приводит к резкому снижению количественной токсичности лекарственных веществ (ЛД₅₀ снижается на два порядка) и одновременно увеличивается водная растворимость [2, 4-5].

Эксперименты по изучению острой токсичности субстанции проводились на разных видах экспериментальных животных в сравнении с циклофосфамидом.

ABSTRACT

The research of chemotherapeutic means is a perspective direction in pharmacology and oncology, where a certain place belongs to carbohydrate derivatives of a nitrozometylurea [6]. Interest to this problem is explained by expansion of a sphere of side effects of preparations, for example, some means cause changes in endocrine system, show an immunosuppressive action, neurotoxicity, etc. [3]. The modern medicine along with achievements of scientific and technical progress is interested in creation new antineoplastic the means close to organism metabolites as well as they possess a small toxicity, good solubility, selectivity of action. At developing of carbohydrate derivatives of a nitrozometylurea was provided studying of features of a structure, reactionary ability of carbohydrates with participation of glycoside communications, which are most important structural elements of many biologically active agents [1]. In this regard, studying of an acute toxicity of a KDZ substance is important.

The LD₅₀ dose, which is causing of a death of 50 % animals was determined by the Litchfield and Uilkokson's method. By pharmacological researches was established, that glycosylation leads to an sharp decrease of a quantitative toxicity of medicinal substances (the LD₅₀ is decreased on two orders) [2, 4-5].

Experiments at studying of an acute toxicity of a substance were made on different types of experimental animals in comparison with a cyclofosfamide.

Ключевые слова: субстанция КДЗ, острая токсичность, ЛД₅₀, экспериментальные животные, циклофосфамид.

Keywords: KDZ substance, acute toxicity, LD₅₀, experimental animals, cyclofosfamide.

Введение. В связи с ростом онкологической заболеваемости в мире создание эффективных и безопасных противоопухолевых лекарственных средств является актуальным. Поскольку они обладают хорошей растворимостью, малой токсичностью, избирательностью действия [1]. Целью данного исследования является изучение острой токсичности субстанции КДЗ на экспериментальных животных в сравнении с циклофосфамидом.

Материалы и методы исследования. Для изучения острой токсичности субстанции КДЗ в опыте использовались «Временные методические рекомендации МЗ РФ. Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ», «Методические указания по доклиническому изучению фармакологических веществ. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (М., 1998).

Опыты проводились на 120 белых беспородных мышках-самцах массой 22-25 г и крысах массой 180-200 г обоих полов, содержащихся в условиях вивария [4].

Испытанию подвергалась субстанция КДЗ при внутрибрюшинном (в/б) и внутривенном (в/в) введениях, приготовленная в дозах: (1800, 1900, 2100, 2200, 2400 мг/кг и 600, 700, 800, 900, 1000 мг/кг) и циклофосфамид (30, 50, 100, 250, 350 мг/кг и 40, 70, 100, 130, 160 мг/кг) соответственно. Исходя из предельно допустимых объемов вводимой жидкости на 1 животное, растворы изучаемых средств, вводились однократно по 1 мл на 1 мышку и крысу в/б и в/в (Першин Г.Н., 1971) соответственно. Оценка результатов опыта проводилась через 24 часа после введения. Учитывалось состояние и процент погибших животных. Наблюдение за животными проводилось в течение 7 суток. По методу Литчфилда и Уилкоксона определялась ЛД₅₀ - доза, вызывающая гибель 50 %

животных [2].

Результаты исследования и их обсуждение. Было сформировано по 5 групп. Каждая доза изучалась на 6 мышах и 6 крысах. I серия опыта проводилась на 30 белых беспородных мышах после в/б введения субстанции КДЗ в дозах: 1800 и 1900 мг/кг. Клиническая картина проявлялась в кратковременном беспокойстве, умеренной бледности мордочек, ушей, передних и задних конечностей, хвоста. Животные были активными, принимали корм и адекватно реагировали на внешние раздражители. При повышении дозы до 2100 мг/кг интенсивность вышеуказанных признаков увеличивалась, держалась длительно, животные становились пассивными. После увеличения дозы до 2200 мг/кг на фоне общей бледности, акроцианоза наблюдались вялость, влажность шерстного покрова, учащение дыхания, адинамия. Число погибших - 5 мышей. В дозе 2400 мг/кг в течение 2,5-3 часов животные погибали при клинической картине интоксикации ($LD_{16} = 1712$ мг/кг; $LD_{50} = 1950$ мг/кг; и $LD_{84} = 2275$ мг/кг; $LD_{50} = 1950 (1695 \div 2321)$ мг/кг при $P = 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1 - Определение острой токсичности соединения КДЗ на белых беспородных мышах путем внутрибрюшинного введения

№ пп	Показатели	Доза соединения, мг/кг				
		1800	1900	2100	2200	2400
	Наблюдающийся эффект	0/6	2/6	4/6	5/6	6/6
1	в пробитах	3,76	4,20	5,43	5,97	6,20
2	в процентах	29,79	33,3	66,6	83,3	88,4
3	Ожидаемый эффект в пробитах	4,88	5,45	5,55	5,70	5,80
4	в процентах	45,2	50,52	70,8	75,8	78,8
5	Разность между эффектами, в %%	34,4	38,47	4,2	7,5	9,6
6	χ^2	0,48	0,54	0,009	0,03	0,05

$LD_{16} = 1712$ мг/кг; $LD_{50} = 1950$ мг/кг; $LD_{84} = 2275$ мг/кг;

$LD_{50} = 1950 (1695 \div 2321)$ мг/кг при $P = 0,05$.

Как известно, циклофосфамид обладает невысокой токсичностью. ЛД₅₀ равняется 100 мг/кг при однократном в/б и в/в введениях. Токсическое влияние однократно высокой дозы выражается в ухудшении состояния животных, снижения массы тела, сонливости, вялости, появлении цистита, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и угнетения гемопоэза. Возникают конъюнктивиты с мелкими кровоизлияниями, иногда некрозы на коже. Обладает слабой обратимостью токсического действия. Гибель животных наступает через 1-1,5 часов.

II серия эксперимента проведена на 30 крысах. После в/в введения КДЗ в дозах: 600 и 700 мг/кг клиническая картина выражалась в кратковременном беспокойстве, гиперсаливации, учащении дыхания, появлении икотных движений, бледности мордочек, ушей, передних и задних конечностей, хвоста. Животные принимали корм, были подвижны и реагировали на внешние раздражители. При повышении дозы до 800 мг/кг интенсивность, указанной клинической картины усилилась. Животные стали бездейственными (табл. 2).

Таблица 2 - Определение острой токсичности соединения КДЗ на белых беспородных крысах при внутривенном введении

№ пп	Показатели	Доза КДЗ, мг/кг				
		600	700	800	900	1000
1	Наблюдающийся эффект	0/6	2/6	4/6	5/6	6/6
2	В пробитах	1,32	1,54	2,44	2,84	3,1
3	В процентах	28,54	33,3	66,6	83,3	88,4
4	Ожидаемый эффект, в пробитах	1,72	2,00	2,50	2,71	2,9
5	В процентах	45,2	52,7	70,8	75,8	78,8
6	Разность между эффектами, в %%	34,4	40,1	4,2	7,5	9,6
7	χ^2	0,16	0,19	0,004	0,014	0,025

ЛД₁₆ = 629 мг/кг; ЛД₅₀ = 717 мг/кг; ЛД₈₄ = 836 мг/кг;

ЛД₅₀ = 717 (623 ÷ 853) мг/кг при P = 0,05.

При увеличении дозы до 900 мг/кг на фоне общей бледности и акроцианоза наблюдалась апатичность, влажность шерстного покрова, учащенное дыхание, адинамия и число погибших – 5 крыс. В дозе 1000 мг/кг в течение 2,5-3 часов погибли все животные при клинической картине интоксикации ($LD_{16} = 629$ мг/кг; $LD_{50} = 717$ мг/кг; $LD_{84} = 836$ мг/кг; $LD_{50} = 717 (623 \div 853)$ мг/кг при $P = 0,05$).

Заключение. Таким образом, эксперименты проведенные на 60 белых беспородных мышах и 60 крысах по изучению острой токсичности КДЗ и циклофосамида при однократном введении высоких доз показали, что КДЗ является малотоксичным соединением. LD_{50} при в/б введении равняется 1950 мг/кг, в/в - 717 мг/кг, по степени токсичности относится к IV классу. Циклофосамид обладает невысокой токсичностью, LD_{50} равна 100 мг/кг при однократном в/б и в/в введениях. КДЗ при в/б введении в 19-20 раз, в/в - 7 раз менее токсична, чем циклофосамид. Растворы КДЗ, приготовленные в соотношении 1:5 можно отнести к разряду малотоксичных препаратов, а 1:10 и 1:20 – нетоксичных.

Список литературы:

1. Аткинсон А.Дж. Принципы клинической фармакологии. – М.: Прак. мед. 2013. - 556 с.
2. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Л.: Медгиз, 1972. - 151 с.
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. - М.: Мед. информ. агенст., 2008. - 656 с.
4. Камчибекова Ч.К. Сравнительное изучение острой токсичности гликозил-семикарбазид-нитрофурфуролов / Ч.К. Камчибекова, А.З. Зурдинов, Ж.А. Джаманбаев // Сб. науч. тр. - Бишкек: Илим, 2001. - С. 209-211.
5. Мирошниченко И.И., Тюляев И.И., Зуев А.П. Биодоступность лекарственных средств. М.: Грамотей, 2003.- С. 82-83.
6. Проценко Л.Д., Булкина З.П. Химия и фармакология синтетических противоопухолевых препаратов. – Киев: Наук. Думка, 1985.–263 с.

References:

1. Atkinson A.DZh. The principles of a clinical pharmacology. – Moscow: Pract. Medicine, 2013. - 556 p. (In Russian).
2. Belenky M. L. The Elements of a quantitative assessment of a pharmacological effect. - Leningrad.: Medgiz Publ., 1972. - 151 p. (In Russian).
3. Zborovsky A.B., Tyurenkov I.N., Belousov Yu.B. The Adverse side effects of a medicines. - Moscow: Medical inform. agency, 2008. - 656 p. (In Russian).
4. Kamchibekova Ch.K. , Zurdinov A.Z., Djamanbayev J.A. The Comparative studying of an acute toxicity of glikozil-semicarboazid-nitrofurfurals. “Problems and prospects of development of chemistry and chemical technology in Kyrgyzstan”. [Institut Chemistry and Chemical technologies of National academy of sciences Kyrgyz Republic], Bishkek: Ilim, 2001. - pp. 209-211. (In Kyrgyzstan).
5. Miroshnichenko I.I., Tyulyaev I.I., Zuev A.P. The Bioavailability of medicines. Moscow: Gramotya, 2003. - P. 82-83. (In Russian).
6. Protsenko L.D., Bulkina Z.P. The Chemistry and pharmacology of synthetic antineoplastic preparations. – Kiev: Science Thought, 1985. – 263 p. (In Russian).