

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА КУМУЛЯТИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ У ЩУРІВ НОВИХ ПОХІДНИХ 4-ТІАЗОЛІДОНІВ ІЗ ПОТЕНЦІЙНОЮ АНТИНЕОПЛАСТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

¹ Л.І. Кобилінська, кандидат мед. наук, ¹ Д.Я. Гаврилюк, кандидат фарм. наук,

² І.П. Патерега, кандидат вет. наук,

² І.Я. Коцюмбас, доктор вет. наук, професор, член-кор. НААН України,

¹ Р.Б. Лесик, доктор фарм. наук, професор, ³ Р.С. Стойка, доктор біол. наук, професор, член-кор. НАН України

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

² ДНДКІ ветпрепаратів і кормових добавок

³ Інститут біології клітини НАН України

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. Визначити токсичність нових синтетичних сполук із антинеопластичною активністю Les-3882, Les-3288, Les-3833 у білих лабораторних щурів при їхньому одноразовому введенні (“гостра токсичність”) порівняно з токсичністю відомого протипухлинного препарату Доксорубіцину. Дослідити кумулятивні властивості сполук Les-3882, Les-3288, Les-3833.

Результати. Вивчено гостру токсичність та кумулятивні властивості нових синтетичних сполук Les-3882, Les-3288, Les-3833, похідних 4-тіазолідонів із протипухлинною активністю. Дослідження проведені на білих щурах у порівнянні з дією відомого протипухлинного препарату Доксорубіцину. Встановлено, що Доксорубіцин і сполука Les-3833 належать до сильнотоксичних речовин (2 клас токсичності), тоді як сполуки Les-3882 і Les-3288 – до помірно токсичних речовин (3 клас токсичності). Доксорубіцин відноситься до препаратів із вираженою здатністю до кумуляції (коефіцієнт кумуляції – 0,92). Коефіцієнт кумуляції досліджених синтетичних похідних 4-тіазолідонів становить 5,3.

Висновки. 1. Синтетичні сполуки Les-3882 і Les-3288 належать до 3-го класу токсичності (помірно токсичні речовини) [2]. Їхні ЛД₅₀ становлять 237,5 мг/кг і 243,3 мг/кг, відповідно, що у 4,3 - 4,4 раза нижче, ніж у Доксорубіцину, який, як підтверджено у нашій роботі, належить до 2-го класу токсичності (сильнотоксичні речовини) [2, 8], а його ЛД₅₀ становить 55 мг/кг. Сполука Les-3833 належить до 2-го класу токсичності [2, 8], її ЛД₅₀ становить 106,7 мг/кг, що лише в 1,94 раза нижче, ніж у Доксорубіцину.

2. Сполуки Les-3882, Les-3288, Les-3833 відносяться до препаратів зі слабо вираженою здатністю до кумуляції. Коефіцієнт їхньої кумуляції у білих щурів складає 5,3, у той час як Доксорубіцин володіє вираженою здатністю до кумуляції і коефіцієнт його кумуляції у білих щурів складає 0,92.

Ключові слова. 4-тіазолідони, доксорубіцин, протипухлинна активність, гостра токсичність, коефіцієнт кумуляції.

Розробка нових засобів лікування онкологічних захворювань є одним з пріоритетних напрямків медицини і фармації [1-4]. Проте широке використання ліків-цитостатиків в онкологічній практиці обмежується їх загальною токсичною дією на організм хворого [5,7,9]. Численними дослідженнями доведено, що порушуються функції серцево-судинної, сечостатевої, нервової та інших систем організму за впливу антрациклінових антибіотиків. Препарат, який найчастіше застосовується для лікування онкохворих – це доксорубіцин. Хоча загальновідомо, що Доксорубіцину властива висока загальнотоксична і, зокрема, кардіотоксична дія. Навіть у терапевтичних дозах доксорубіцин спричиняє деструктивно-дистрофічні зміни у міокарді тварин, а при використанні високих доз Доксорубіцину смертність сягає 67% [5,7,9].

Пошук нових інноваційних протипухлинних лікарських засобів із низькою загальною токсичністю на сьогодні залишається актуальним питанням медичної онкології. Перспективними об'єктами такого пошуку є похідні 4-тіазолідину [13, 15]. Інтерес до цього класу гетероциклічних сполук викликаний високою

фармакологічною ефективністю, низькою токсичністю «малих молекул» вказаного ряду, а також можливістю різнопланової хімічної модифікації базового підходу. Одним із перспективних напрямків створення протипухлинних агентів на основі тіазолідинової «матриці» є синтез неконденсованих похідних шляхом поєднання тіазолідинону з рядом фармакологічно привабливих гетероциклів, зокрема піразоліновим [14] та індоліновим [10]. Зазначений підхід дозволив ідентифікувати ряд високоактивних сполук серед тіазолідино-піразолінів [11] та піразоліно-індолів [12], що володіли вираженим антинеопластичним ефектом *in vitro* на окремі лінії пухлинних клітин людини.

Відомо, що дія лікарських засобів з високою біологічною активністю може супроводжуватись виникненням різних за проявом і ступенем тяжкості побічних реакцій. Тому необхідним є дослідження безпечності дії потенційних ліків [1,4,5]. Однією з вимог до потенційних лікарських засобів є оптимальне співвідношення між їхньою ефективністю дії та токсичністю [3,4]. Небажані прояви дії слід враховувати не лише під час доклінічних

випробувань, але й у процесі медичного застосування нових лікарських засобів [3,4]. Вивчення біобезпечності потенційних ліків, зокрема гострої токсичності, є одним із обов'язкових етапів розробки нових лікарських препаратів [3,4,6].

Мета дослідження. Визначити токсичність нових синтетичних сполук із антинеопластичною активністю Les-3882, Les-3288, Les-3833 у білих лабораторних щурів при їхньому одноразовому введенні ("гостра токсичність") порівняно з токсичністю відомого протипухлинного препарату Доксорубіцину. Дослідити кумулятивні властивості сполук Les-3882, Les-3288, Les-3833.

Матеріали і методи. Дослідження проведені відповідно до Наказу МОЗ України №944 від 14.12.2009 р. «Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів» і діючих методичних рекомендацій [4,6,8].

В експериментах використовували сполуки Les-3882, Les-3288, Les-3833, синтезовані на кафедрі фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (структура досліджуваних сполук наведена у попередніх роботах [12]). Оскільки у літературі не описано структурних аналогів синтезованих сполук із антинеопластичною активністю, для порівняння використовували відомий протипухлинний препарат «Доксорубіцин» («Arterium», Україна).

Вивчення гострої токсичності препарату. За умов гострого дослідження визначали величину токсичних доз досліджуваних сполук і ступінь токсичності, а також концентрації препаратів для визначення їхніх кумулятивних властивостей.

Гостру токсичність протипухлинних сполук Les-3882, Les-3288, Les-3833 у порівнянні з токсичністю Доксорубіцину вивчали на білих щурах 3-4-місячного віку із масою тіла 165-180 г. Досліджувані препарати вводили у шлунок тваринам за допомогою металевого зонду для лабораторних тварин натще, одноразово. Тваринам контрольної групи вводили відповідну дозу фізіологічного розчину. Всього у дослідках було використано 126 білих щурів. Доксорубіцин вводили тваринам у дозі 40, 50, 60, 70, 80 мг/кг, а протипухлинні сполуки Les-3882 – у дозі 200, 225, 250, 275, 300 мг/кг, Les-3288 – у дозі 200, 220, 240, 260, 280, 300 мг/кг, Les-3833 – у дозі 70, 90, 110, 130, 150 мг/кг.

Спостереження за лабораторними тваринами проводили протягом 14 діб після введення відповідного препарату. Враховували зовнішній вигляд та особливості поведінки тварин, інтенсивність і характер їхньої рухової актив-

ності, ритм, частоту дихання, ставлення до прийому корму і води. Окрім цього, оцінювали стан шерсті та видимих слизових оболонок, реєстрували терміни виникнення і характер інтоксикацій, їхню важкість, перебіг або видужування. Під час дослідів відзначали загибель лабораторних тварин і залежно від дози препарату вираховували середньосмертельну дозу (ЛД₅₀) даної сполуки [3].

Вивчення кумулятивних властивостей. Кумуляцію протипухлинних сполук Les-3882, Les-3288, LES-3833 порівняно з кумуляцією Доксорубіцину вивчали у 48 білих щурів масою 150-170 г. Щури були поділені на 2 групи: контрольну і дослідну. Для визначення ступеня кумуляції препарату використали метод К.С. Ліма [9]. Препарати вводили тваринам щоденно, натще, внутрішньошлунково одноразово за допомогою металевого зонду для лабораторних щурів. Дослід тривав 8 діб у щурів, яким вводили Доксорубіцин, і 20 діб у щурів, які отримували синтетичні протипухлинні сполуки. Доксорубіцин вводили щурам, починаючи з дози 5,5 мг/кг, а Les-3882 – починаючи з дози 10,7 мг/кг, Les-3288 – з дози 24,3 мг/кг, Les-3833 – з дози 10,7 мг/кг, що становило 0,1 від максимальної введенної дози препарату в дослідках із визначення ЛД₅₀, з послідовним збільшенням дози у 1,5 раза через кожні 4 доби.

Під час дослідів враховували загальний стан і загибель щурів. ЛД₅₀ розраховували за формулою:

$$ЛД_{50} = ЛД_{100} - \sum (z d) / m,$$

де: ЛД₁₀₀ – доза, від якої загинули всі тварини;

\sum – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Залежно від дози препарату вираховували коефіцієнт кумуляції за формулою, запропонованою Ю.С. Каганом і В.В. Станкевичем [3,4,9]:

$$K_{\text{кум}} = ЛД_{50 n} / ЛД_{50 1},$$

де K_{кум} – коефіцієнт кумуляції, ЛД_{50 n} і ЛД_{50 1} – середні смертельні дози за багаторазового та одноразового введення відповідно.

На наступну добу після останнього введення препарату лабораторних тварин декапітували з використанням легкого ефірного наркозу, відбирали кров для проведення гематологічних і біохімічних досліджень за загальноновизначеними методиками, робили розтин і визначали коефіцієнти маси органів, порівняно з контрольною групою.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Визначення параметрів гострої токсичності

За умов визначення параметрів гострої токсичності встановлено, що загибель білих щурів починалася вже на першу добу після введення препарату. Під час спостереження за тваринами відзначали пригнічення загального стану, щури були менш активні, скупчувалися у групи, відмовлялися від корму, залізали у підстилку. Результати розгорнутого дослідження наведені у табл. 1.1 – 1.4.

Таким чином, LD_{50} сполуки Les-3833 у білих щурів за доочеревинного введення становить 106,7 мг/кг.

2. Дослідження кумулятивних властивостей

За умов дослідження властивостей Доксорубіцину щодо кумуляції всі дослідні тварини загинули на 8 добу дослідження (табл. 2.1). Сумарно введена доза препарату на одну тварину становила 50,97 мг/кг маси тіла, а коефіцієнт кумуляції становив відповідно – 0,92, що свідчить про виражені кумулятивні властивості препарату.

Отже, Доксорубіцин відноситься до препаратів із вираженою здатністю до кумуляції. Коефіцієнт його кумуляції у білих щурів становить 0,92.

За умов дослідження кумуляції протипухлинних сполук Les-3882, Les-3288, Les-3833, загибелі дослідних тварин впродовж 20 діб дослідження виявлено не було. Сумарно введена доза сполуки Les-3288 на одну тварину становила 1306,25 мг/кг маси тіла, сполуки Les-3882 – 1252,8 мг/кг маси тіла, а сполуки Les-3833 – 562,68 мг/кг маси тіла. Коефіцієнт кумуляції усіх досліджуваних синтетичних сполук становив 5,3, що свідчить про слабко виражені кумулятивні властивості досліджуваних препаратів.

При макроскопічному огляді внутрішніх органів щурів не виявлено ознак інтоксикації або інших проявів патології. Внутрішні органи

лабораторних тварин за розміром, кольором, консистенцією і розташуванням не виходили за межі норми і не відрізнялися від внутрішніх органів групи інтактного контролю. Вірогідних відмінностей між масовими коефіцієнтами внутрішніх органів контрольної та дослідних груп не виявлено.

У рамках міжнародної програми Developmental Therapeutic Program у Національному Інституті Раку (США) ми надали використані у даній роботі сполуки для вивчення *in vitro* антинеопластичної активності піразолін-тіазолідинон-індолінів щодо 60-ти ліній клітин дев'яти онкозахворювань людини: лейкозу (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR), недрібноклітинного раку легені (Non-Small Cell Lung Cancer) (A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H23, NCI-H226, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522), епітеліального колоректального раку (COLO 205, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT-29, KM12, SW-620), раку центральної нервової системи (SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251), меланоми (LOX IMVI, M14, MALME-3M, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62), раку яєчника (IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, NCI/ADR-RES, SK-OV-3), раку нирки (786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31), раку простати (PC-3, DU-145), раку молочної залози (MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, MDA-MB-468, BT-549, T-47D). За результатами проведеного скринінгу сполук *in vitro* сполук було розраховано три дозозалежні параметри: GI_{50} – концентрація, яка викликає пригнічення росту 50% клітин, TGI – концентрація сполуки, що створює повне пригнічення росту клітин, LC_{50} – концентрація речовини, що призводить до 50%-ої загибелі клітин. GI_{50} інтерпретують як ефективний рівень інгібування росту клітин, TGI – як рівень цитостатичного ефекту, а LC_{50} є летальною концентрацією, що

Таблиця 1.1

Гостра токсичність доксорубіцину у білих щурів

Доза препарату, мг/кг	40	50	60	70	80
Вижило тварин	6	3	2	1	0
Загибло тварин	0	3	4	5	6
Z	1,5	3,5	4,5	5,5	
d	10	10	10	10	
z d	15	35	45	55	

Згідно з формулою, $LD_{50} = 80 - (15 + 35 + 45 + 55) / 6 = 55$ мг/кг.

Таким чином, LD_{50} доксорубіцину в білих щурів за умов внутрішньошлункового введення становить 55 мг/кг.

Таблиця 1.2

Гостра токсичність сполуки Les-3288 у білих щурів

Доза препарату, мг/кг	200	220	240	260	280	300
Вижило тварин	6	4	3	2	1	0
Загинуло тварин	0	2	3	4	5	6
Z	1,0	2,5	3,5	4,5	5,5	
d	20	20	20	20	20	
z d	20	50	70	90	110	

Згідно з формулою, $LD_{50} = 300 - (20 + 50 + 70 + 90 + 110) / 6 = 243,3$ мг/кг.

Таким чином, LD_{50} сполуки Les-3288 у білих щурів за умов умов внутрішньошлункового введення становить 243,3 мг/кг.

Таблиця 1.3

Гостра токсичність сполуки Les-3882 у білих щурів

Доза препарату, мг/кг	200	225	250	275	300
Вижило тварин	6	3	2	1	0
Загинуло тварин	0	3	4	5	6
Z	1,5	3,5	4,5	5,5	
d	25	25	25	25	
z d	37,5	87,5	112,5	137,5	

Згідно з формулою, $LD_{50} = 300 - (37,5 + 87,5 + 112,5 + 137,5) / 6 = 237,5$ мг/кг.

Таким чином, LD_{50} сполуки Les-3882 у білих щурів за умов внутрішньошлункового введення становить 237,5 мг/кг.

Таблиця 1.4

Гостра токсичність сполуки Les-3833 у білих щурів

Доза препарату, мг/кг	70	90	110	130	150
Вижило тварин	6	4	3	1	0
Загинуло тварин	0	2	3	5	6
Z	1,0	2,5	4,0	5,5	
d	20	20	20	20	
z d	20	50	80	110	

Згідно з формулою, $LD_{50} = 150 - (20 + 50 + 80 + 110) / 6 = 106,7$ мг/кг.

Таким чином, LD_{50} сполуки Les-3833 у білих щурів за умов внутрішньошлункового введення становить 106,7 мг/кг.

Таблиця 2.1

Кумулятивні властивості Доксорубіцину в білих щурів

Вага тварини, г	Доба введення і доза від LD_{50}			Доба загибелі тварини
	1-4 (0,1)	5-8 (0,15)	9-12 (0,22)	
150	3,32	3,74	—	7
170	3,74	5,61	—	8
160	3,52	5,28	—	8
170	3,74	5,61	—	8
150	3,32	3,74	—	7
170	3,74	5,61	—	8

характеризує цитотоксичну дію. Аналіз одержаних результатів у контексті «структура – протипухлинна активність» дозволив встановити важливість наявності атомів галогену в 5-у положенні індолінового циклу, що зумовлює цитостатичний ефект досліджуваних сполук у субмікромолярних концентраціях галогензаміщених індолінів (GI_{50} Les-3288 = 0,21 мкМ, GI_{50} Les-3833 = 0,071 мкМ) порівняно з 5-незаміщеними індолінами (GI_{50} Les-3882 = 3,16 мкМ). Слід відзначити активність сполуки Les-3833, для якої показники ефективної інгібувальної концентрації для більшості видів пухлин є на порядок меншими ($GI_{50} < 10^{-7}$ М), порівняно з активністю інших сполук [11]. Враховуючи високу ефективність антинеопластичної дії вказаних сполук в експериментах *in vitro*, актуальним є токсикологічне дослідження сполук Les-3288, Les-3833 і Les-3882 *in vivo*.

Отже, ефективність антинеопластичної дії синтезованих сполук Les-3288, Les-3833 і Les-3882 в описаних вище експериментах *in vitro*, у цілому узгоджується з результатами нашого токсикологічного дослідження цих сполук у лабораторних щурів. Крім того, досліди *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що поєднання в

одній молекулі тiazолідинового, піразолінового та індолінового гетероциклів дозволяє досягти істотного підсилення їхнього цитостатичного ефекту без вираженої селективності на окремі пухлинні лінії [11].

Висновки

1. Синтетичні сполуки Les-3882 і Les-3288 належать до 3-го класу токсичності (помірно токсичні речовини) [2]. Їхні LD_{50} становлять 237,5 мг/кг і 243,3 мг/кг, відповідно, що у 4,3 – 4,4 раза нижче, ніж у Доксорубіцину, який, як підтверджено у нашій роботі, належить до 2-го класу токсичності (сильнотоксичні речовини) [2, 8], а його LD_{50} становить 55 мг/кг. Сполука Les-3833 належить до 2-го класу токсичності [2, 8], її LD_{50} становить 106,7 мг/кг, що лише в 1,94 раза нижче, ніж у Доксорубіцину.

2. Сполуки Les-3882, Les-3288, Les-3833 відносяться до препаратів зі слабо вираженою здатністю до кумуляції. Коефіцієнт їхньої кумуляції у білих щурів становить 5,3, у той час як Доксорубіцин володіє вираженою здатністю до кумуляції і коефіцієнт його кумуляції у білих щурів – 0,92.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безопасность лекарств: Руководство по фармаконадзору / [под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова]. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
2. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности. – ГОСТ 12.1.007-76. ССБТ. – [Введ. 01.01.77]. – Переиздан 01.12.81. – М.: Изд-во стандартов, 1982. – 6 с.
3. Доклінічні дослідження ветеринарних лікарських засобів / [за ред. І.Я. Коцюмбаса]. – Львів, 2006. – 359 с.
4. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / [за ред. О.В. Стефанова]. – К., 2001. – 527 с.
5. Зборовский А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А.Б. Зборовский, И.Н. Тюренков, Ю.Б. Белоусов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
6. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических средств / Е.В. Арзамасцев, Т.А. Гуськова, И.В. Березовская и др. // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ – М., 2000. – С.18–26.
7. Мохорт М.А. Кардіотоксичні ефекти доксорубіцину і доцільність їх фармакологічної корекції антагоністами кальцію дигідропіридинового ряду та активаторами АТФ-чутливих калієвих каналів гуанідинового ряду / М.А. Мохорт, М.Н. Серединська, Л.М. Киричок // Фармакологія і лікарська токсикологія. – 2010. – №4 (7). – С. 35–44.
8. Про затвердження порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів: наказ МОЗ України від 14.12.2009 № 944 – Режим доступу <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0053-10/>
9. Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) / А.И. Семенова // Практ. онкология. – 2009. – т.10, №3. – С. 168–176.
10. Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: A comprehensive review from 2000-2008 / K.L.Vine, L.Matesic, J.M.Locke [et al.] // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 9. – P. 397–414.
11. Synthesis of new 4-thiazolidinone-, pyrazoline-, and isatin-based conjugates with promising antitumor activity / Havrylyuk D., Zimenkovsky B., Vasylenko O. [et al.] // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55. – P. 8630–8641.
12. Synthesis and anticancer activity of isatin-based pyrazolines and thiazolidines conjugates / Havrylyuk D., Kovach N., Zimenkovsky B. [et al.] // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2011. – Vol. 344. – P. 514–522)
13. Lesyk R. 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry / R. Lesyk, B. Zimenkovsky // Curr. Org. Chem. – 2004. – Vol. 8 – p. 1547–1577.
14. Shaaban M. R. Recent advances in the therapeutic applications of pyrazolines / M. R. Shaaban, A. S. Mayhoub, A. M. Farag // Expert Opin. Ther. Patents – 2012. – Vol. 22, №.3. – P. 253–291.
15. Verma A. 4-Thiazolidinone – A biologically active scaffold / A. Verma, S. K. Saraf // European Journal of Medicinal Chemistry – 2008. – Vol. 43. – P. 897–905.

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И КУМУЛЯТИВНЫХ СВОЙСТВ У КРЫС НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ТИАЗОЛИДОНОВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ АНТИНЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

¹Кобылинская Л.И., кандидат мед.наук, ¹Гаврилюк Д.Я., кандидат фарм.наук, ²Патерега И.П., кандидат вет.наук,

²Коцюмбас И.Я., доктор вет.наук, профессор, член-кор. НААН Украины, ¹Лэсык Р.Б., доктор фарм.наук, профессор,

³Стойка Р.С., доктор биол.наук, профессор, член-кор. НАН Украины

¹ЛЬВОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ДАНИЛА ГАЛИЦКОГО

²ДНИКИ ВЕТПРЕПАРАТОВ И КОРМОВЫХ ДОБАВОК

³ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ КЛЕТКИ НАН УКРАИНЫ

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Определить токсичность новых синтетических соединений с антинеопластической активностью Les-3882, Les-3288, Les-3833 у белых лабораторных крыс при их однократном введении ("острая токсичность") в сравнении с токсичностью известного противоопухолевого препарата Доксорубин. Изучить кумулятивные свойства соединений Les-3882, Les-3288, Les-3833.

Результаты. Изучена острая токсичность и кумулятивные свойства новых синтетических соединений Les-3882, Les-3288, Les-3833, производных 4-тиазолидонов с противоопухолевой активностью. Исследования проведены на белых крысах в сравнении с действием известного противоопухолевого препарата Доксорубин. Установлено, что Доксорубин и соединение Les-3833 принадлежат к сильнотоксичным веществам (2 класс токсичности), тогда как соединения Les-3882 и Les-3288 – к умеренно токсичным веществам (3 класс токсичности). Доксорубин относится к препаратам с выраженной способностью к кумуляции (коэффициент кумуляции – 0,92). Коэффициент кумуляции исследованных синтетических производных 4-тиазолидонов составляет 5,3.

Выводы. 1. Синтетические соединения Les-3882 и Les-3288 принадлежат к 3-му классу токсичности (умеренно токсичные вещества) [2]. Их LD_{50} составляет 237,5 мг/кг и 243,3 мг/кг, соответственно, что в 4,3 - 4,4 раза ниже, чем у Доксорубина, который, как подтверждено в нашей работе, принадлежит к 2-му классу токсичности (сильно токсичные вещества) [2, 8], а его LD_{50} составляет 55 мг/кг. Соединение Les-3833 принадлежит к 2-му классу токсичности [2, 8], его LD_{50} составляет 106,7 мг/кг, что только в 1,94 раза ниже, чем у Доксорубина. 2. Соединение Les-3882, Les-3288, Les-3833 относятся к препаратам со слабо выраженной способностью к кумуляции. Коэффициент их кумуляции у белых крыс составляет 5,3, в то время как Доксорубин обладает выраженной способностью к кумуляции и коэффициент его кумуляции у белых крыс составляет 0,92.

Ключевые слова. 4-тиазолидоны, доксорубин, противоопухолевая активность, острая токсичность, коэффициент кумуляции.

STUDY OF ACUTE TOXICITY AND CUMULATIVE PROPERTIES IN RATS OF NOVEL SYNTHETIC 4-TIAZOLIDONE DERIVATIVES WITH POTENTIAL ANTINEOPLASTIC ACTIVITY

¹L. Kobylinska, PhD (Med), ¹D. Havrylyuk, PhD (Pharm), ²I. Patereha, PhD (Veter), ²I. Koisyumbas, Dr. Vet. Sci., Prof., Corr. Member of NAAS of Ukraine, ¹R. Lesyk, Dr. Pharm. Sci., Prof., ³R. Stoika, Dr. Biol. Sci., Prof., Corr. Member of NAS of Ukraine

¹DANYLO HALITSKY NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY OF LVIV

²STATE SCIENTIFIC RESEARCH CONTROLLING INSTITUTE OF VETERINARY PREPARATIONS AND FOOD ADDITIVES

³INSTITUTE OF CELL BIOLOGY, NAS OF UKRAINE

SUMMARY. Specific Aim of this study was to determine toxicity of novel synthetic 4-tiazolidone derivatives Les-3882, Les-3288, and Les-3833 in experiments on white rats at single application (acute toxicity) in comparison with toxicity of known anticancer drug doxorubicin. Cumulative characteristics of Les-3882, Les-3288, Les-3833, and doxorubicin were also studied.

Materials and Methods. Les-3882, Les-3288, Les-3833 compounds used in the experiments, were synthesized at the Department of Pharmaceutical, Organic and BioOrganic Chemistry of Danylo Halitsky National Medical University of Lviv. For determination of LD_{50} for doxorubicin, it was injected to white laboratory rats in 40, 50, 60, 70, 80 mg/kg dose, and for a Les-3882 compound – in 200, 225, 250, 275, 300 mg/kg dose, for Les-3288 – in 200, 220, 240, 260, 280, 300 mg/kg dose, and Les-3833 – in 70, 90, 110, 130, 150 mg/kg dose.

While studying cumulative properties of applied substances, the experiment lasted for 8 days in rats injected with doxorubicin, and 20 days in rats injected with novel synthetic compounds. Doxorubicin was applied in dose starting from 5.5 mg/kg, Les-3882 – starting from 10.7 mg/kg, Les-3288 – starting from 24.3 mg/kg, and Les-3833 – starting from 10.7 mg/kg, which is 0.1 of maximal applied dose used in the experiments performed at determination of LD_{50} , with following 1.5 time elevation of the dose every 4 days.

Results. LD_{50} for doxorubicin in white rats at its intraperitoneal application is 55 mg/kg, LD_{50} for Les-3288 compound – 243.3 mg/kg, LD_{50} for Les-3882 compound – 237.5 mg/kg, and LD_{50} for Les-3833 compound – 106.7 mg/kg.

When the cumulative properties of doxorubicin were studied, all rats died on the 8th day of experiment. Total dose of applied preparation per one animal was 50.97 mg/kg of body weight, and the accumulation coefficient was 0.92. At studying accumulation of potential anticancer compounds Les-3882, Les-3288, and Les-3833, there was no animal mortality detected up to 20 days of the experiment. Total applied dose for Les-3288 compound per one animal was 1306.25 mg/kg of body weight, for Les-3882 compound – 1252.8 mg/kg, and Les-3833 compound – 562.68 mg/kg. Accumulation coefficient of all synthetic compounds under study was 5.3.

Conclusions. 1. Synthetic compounds Les-3882 and Les-3288 belong to 3rd class of toxicity (moderate toxic substances) [2]. Their LD_{50} is 237.5 mg/kg and 243.3 mg/kg, correspondingly, that is 4,3 - 4,4 times less than in the doxorubicin which has been confirmed in our study to belong to 2nd class of toxicity (highly toxic substances) [2, 8], and its LD_{50} is 55 mg/kg. Les-3833 compound also belongs to 2nd class of toxicity [2, 8], its LD_{50} is 106.7 mg/kg that is only 1.94 less than in the doxorubicin.

2. Les-3882, Les-3288, Les-3833 compounds belong to substances with poorly expressed ability to accumulation. The coefficient of their accumulation in white rats is 5.3, while doxorubicin possesses well expressed ability to accumulation, and its accumulation coefficient in rats is 0.92.

Key words. 4-tiazolidone derivatives, doxorubicin, anticancer activity, acute toxicity, cumulative coefficient.

Надійшла до редакції 25.11.2013 р.