

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРЕПАРАТА ЭПОФЕН ГРУППЫ АНТИГИПОКСАНТОВ

К.С. Остренко^{1,*}, А.Н. Овчарова¹, О.П. Егорова²

¹ *Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства – ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»
249013, Российская Федерация, Калужская обл., Боровск, п. Институт*

² *ООО Научно-производственная компания «ИГЛЕССИЯ»
115516, Российская Федерация, Москва, ул. Бакинская, 18*

Дефицит энергии, лежащий в основе любой формы гипоксии, приводит к качественно однотипным метаболическим и структурным сдвигам в различных органах и тканях. Антигипоксанты способны предотвратить, уменьшить или ликвидировать проявления гипоксии благодаря поддержанию энергетического обмена в режиме, достаточном для сохранения структуры и функциональной активности клетки хотя бы на уровне допустимого минимума. Целью исследования было определение параметров острой токсичности препарата антигипоксанта ряда Эпофен. Исследование было проведено на самках мышей линии Balb/c массой тела 19 ± 2 г. В ходе исследования было установлено, что изучаемый препарат относится к четвертому классу опасности в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76.

Ключевые слова: гипоксия, антигипоксанты, коэнзим Q, Эпофен, острая токсичность, ЛД50

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Остренко К.С., Овчарова А.Н., Егорова О.П. Определение параметров острой токсичности препарата Эпофен группы антигипоксантов. *Биомедицина*. 2022;18(1):63–66.
<https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-1-63-66>

Поступила 28.03.2021

Принята после доработки 28.05.2021

Опубликована 10.03.2022

DETERMINATION OF THE PARAMETERS THE OF ACUTE TOXICITY OF THE EPOPHEN ANTIHYPOXANT DRUG ON LABORATORY ANIMALS

Konstantin S. Ostrenko^{1,*}, Anastasia N. Ovcharova¹, Olga P. Egorova²

¹ *The All-Russian Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition — the Branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst
249013, Russian Federation, Kaluga Region, Borovsk, Institute Village*

² *Scientific and Production Company "Iglesia"
115516, Russian Federation, Moscow, Bakinskaya Str., 18*

The energy deficit underlying any form of hypoxia leads to qualitatively similar metabolic and structural changes in various organs and tissues. Antihypoxants are capable of preventing, reducing or eliminating the manifestations of hypoxia by maintaining energy metabolism in a mode sufficient for preserving the structure and functional activity of cells at least at an acceptable minimum level. This study aims to determine the acute toxicity of a new antihypoxant drug, Epophen. The study was conducted on female BALB/C mice with a body weight of 19 ± 2 g. It was found that the studied drug belongs to the 4th class of moderately toxic substances in accordance with GOST 12.1.007-76.

Keywords: hypoxia, antihypoxants, coenzyme Q, Epophene, acute toxicity, LD50

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ostrenko K.S., Ovcharova A.N., Egorova O.P. Determination of the Parameters of Acute Toxicity of the Epophen Antihypoxant Drug on Laboratory Animals. *Journal Biomed.* 2022;18(1):63–66. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-18-1-63-66>

Submitted 28.03.2021

Revised 28.05.2021

Published 10.03.2022

Введение

Гипоксические состояния различной этиологии являются серьёзными патофизиологическими состояниями, препятствующими полноценному лечению и применению стандартных схем лечения. Дефицит энергии, лежащий в основе любой формы гипоксии, приводит к качественно-количественным изменениям метаболическим и структурным изменениям [3, 4]. Одним из препаратов, повышающих устойчивость к гипоксиям различной этиологии, является Эпофен, относящийся по классификации к естественным компонентам дыхательной цепи. Являясь синтетическим аналогом кофермента Q и принимая непосредственное участие в окислительном фосфорилировании, Эпофен является звеном цепи переноса электронов в митохондриях и принимает участие в восстановлении антиоксидантной активности витамина E [2, 6]. Кофермент Q участвует в переносе электронов с NADH-дегидрогеназного и сукцинатдегидрогеназного комплексов на комплекс убихинол—цитохром-оксидоредуктазы, непосредственно участвуя в синтезе аденозинтрифосфата [5]. Применение Эпофена позволяет восстанавливать процесс генерации макроэргических молекул, нарушенный или прерванный теми или иными патологическими процессами.

Целью данного исследования было определение параметров острой токсичности препарата Эпофен.

Материалы и методы

В экспериментах были использованы самки мышей линии Balb/c массой тела 19 ± 2 г;

по 10 животных в группе. Источник получения животных — филиал «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Для оценки острой токсичности препарат растворяли в дистиллированной воде, вводили внутривенно с помощью металлического атравматического зонда 18 G в объёме 0,5 мл. Внутривенно препарат вводили с помощью инсулинового шприца в объёме 1 мл. Длительность периода наблюдения после введения препарата составила 2 недели, в течение которых осуществляли учёт погибших и выживших животных. Диапазон исследуемых доз: 200–300–400–500–600–800–1000–1200–1500–2100 мг/кг. Через 14 сут после начала исследования все животные были выведены из опыта методом декапитации. В пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) была взята кровь для гематологического исследования. Гематологические исследования были проведены на автоматическом гематологическом анализаторе BC-2800 Vet («Mindray», Китай). Определение параметров острой токсичности проводили методом пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу; расчёт полуметальной дозы (LD50) проводили по методу Кербера; среднеарифметическую ошибку рассчитывали по формуле Геддема и соавт. [1].

Результаты исследований

Изучение острой токсичности препарата Эпофен при внутривенном введении

У мышей, получивших дозу препарата Эпофен 800–1200 мг/кг, смертность составила 100% в течение 30 мин. У животных, получивших более высокие дозы, в первые

секунды наблюдались повышенная двигательная активность и агрессия с последующим наступлением судорог, длящихся от 5 мин и до получаса, смерть части животных в группе. После введения в дозах 300–600 мг/кг картина токсического отравления наступала у животных сразу после введения. Резко снижалась двигательная активность, наблюдалось учащение дыхания и сердцебиения, взъерошивалась шерсть. Животные, получившие дозы препарата 500–600 мг/кг и не погибшие в первые 30 мин, были неподвижны, взъерошены, отмечались отказ от еды и воды, цианоз кожи и слизистых оболочек. У животных, получивших дозу препарата 200–400 мг/кг, наблюдалось угнетённое состояние, отказ от еды, учащённое дыхание и сердцебиение; через 48 ч у этих животных отмечалось некоторое улучшение общего состояния, появлялся аппетит, но шёрстный покров оставался взъерошенным. Через 72 ч и в течение следующих 10 сут животные выглядели клинически здоровыми, проявляли нормальную двигательную активность, аппетит. Мыши, получившие дозу 100 мг/кг, не отличались от контрольных животных, у них был сохранен аппетит, двигательная активность, шёрстный покров оставался гладким.

По данным вскрытия и макроскопического исследования внутренних органов павших животных отмечено увеличение размера печени и селезёнки относительно контрольных животных. При внешнем осмотре шерсть была тусклой, взъерошенной, неопрятного вида. Видимые слизистые оболочки были бледными, гладкими. Выделения из естественных отверстий отсутствовали.

ЛД₈₄ и ЛД₁₆, определённые методом пробит-анализа, составили 220 и 490 мг/кг живой массы тела соответственно. Средняя ошибка средней дозы эффекта, вычисленная по формуле: $MEd50 = K \times E \times d / 10$ (где K — постоянный множитель = 0,66; E — основное отклонение, определяемое

как полуразность $1/2 \times (ЛД_{84} - ЛД_{16})$; d — интервал между дозами), — составила 32,5. ЛД₅₀, рассчитанная по методу Кербера, составила 350 мг/кг.

Изучение острой токсичности препарата Эпофен при внутрижелудочном введении

После введения Эпофена у животных, получавших дозы препарата 1000–1500 мг/кг, через 5 мин после введения были зафиксированы конвульсии, продолжавшиеся в течение 5–30 мин до момента наступления смерти части мышей. У мышей, получивших дозы препарата 500–800 мг/кг, через несколько минут после введения развивалось сильно угнетённое состояние, мыши сжимались в комок, шёрстный покров был взъерошен, отмечалось учащение дыхания и сердцебиения, в течение суток отмечалась гибель части животных. У животных, получивших дозы 200–400 мг/кг, снизилась двигательная активность в первые 12 ч после введения. По данным вскрытия, проведённого сразу после смерти животных, и макроскопического исследования внутренних органов, различий между животными, получившими различные дозы препарата, не установлено, кроме увеличения печени.

ЛД₈₄ и ЛД₁₆, определённые методом пробит-анализа, составили 500 и 890 мг/кг живой массы тела соответственно. Средняя ошибка составила 32,5. ЛД₅₀ составила 690 мг/кг.

Через 14 дней после окончания эксперимента все животные были выведены из эксперимента методом декапитации; в пробирки с ЭДТА была взята кровь для гематологического исследования. Все показатели были в пределах физиологической нормы.

Выводы

В ходе исследования было установлено, что изучаемый препарат относится к 4-му классу умеренно токсических веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 «Классификация

и общие требования безопасности». Так, ЛД₅₀ при внутрижелудочном введении составила 690 мг/кг живой массы тела. При внутрибрюшинном введении ЛД₅₀ составила 350 мг/кг живой массы тела. Исследование

гематологических показателей не выявило существенных отклонений. Таким образом, изучаемый препарат Эпофен с учётом его малотоксичности может эффективно применяться как антигипоксикант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Белецкий М.Л. *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*. Л.: Госмедиздат. 1963:152. [Belen'kij M.L. *Elementy kolichestvennoj ocenki farmakologicheskogo effekta* [Elements of quantitative assessment of pharmacological effect]. Leningrad: Gosmedizdat Publ., 1963:152. (In Russian)].
2. Карпова О.А., Михина Л.В., Денисов А.А., Кузьмич М.К. Изучение антимутагенной активности гипоксена *in vivo*. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002;65(3):54–56. [Karpova O.A., Mikhina L.V., Denisov A.A., Kuz'mich M.K. *Izuchenie antimutagennoj aktivnosti gipoksena in vivo* [Study of the antimutagenic activity of hypoxen *in vivo*]. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2002;65(3):54–56. (In Russian)].
3. Devun F., Walter L., Belliere J., Cottet-Rousselle C., Leverve X., Fontaine E. Ubiquinone analogs: a mitochondrial permeability transition pore-dependent pathway to selective cell death. *PLoS One*. 2010;5:e11792. DOI: 10.1371/journal.pone.0011792.
4. Garrido-Maraver J., Cordero M.D., Oropesa-Avila M., Vega A.F., de la Mata M., Pavon A.D., Alcocer-Gomez E., Calero C.P., Paz M.V., Alanis M., de Laveria I., Cotan D., Sanchez-Alcazar J.A. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19:619–633. DOI: 10.2741/4231.
5. Nohl H., Gille L., Staniek K. The biochemical, pathophysiological, and medical aspects of ubiquinone function. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 1998;20:394–409. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb09919.x.
6. Vadhanavikit S., Ganther H.E. Decreased ubiquinone levels in tissues of rats deficient in selenium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993;190(3):921–926. DOI: 10.1006/bbrc.1993.1137

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остренко Константин Сергеевич*, д.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»;
e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Овчарова Анастасия Никитовна, к.б.н., Всероссийский научно-исследовательский институт физиологии, биохимии и питания животных — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр животноводства — ВИЖ имени академика Л.К. Эрнста»;
e-mail: a.n.ovcharova@mail.ru

Егорова Ольга Павловна, ООО Научно-производственная компания «ИГЛЕССИЯ»

Konstantin S. Ostrenko*, Dr. Sci. (Biol.), The All-Russian Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition — the Branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst;
e-mail: Ostrenkoks@gmail.com

Anastasia N. Ovcharova, Cand. Sci. (Biol.), The All-Russian Research Institute of Animal Physiology, Biochemistry and Nutrition — the Branch of the Federal Research Center for Animal Husbandry named after Academy Member L.K. Ernst;
e-mail: a.n.ovcharova@mail.ru

Olga P. Yegorova, Scientific and Production Company “Iglesia”

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author