



ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИМЕТИЛАМИНОЭТАНОЛА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫМ ЖИВОТНЫМ

Е.Б. Шустов^{1,*}, А.Е. Ким²

¹ ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова» ФМБА России
192019, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1

² ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Новое производное диметиламиноэтанола, бутандиовой и транс-бутендиовой кислот (лабораторный шифр АДК-17) синтезировано на кафедре органической химии СПбХФУ Минздрава России (заведующий кафедрой — проф. И.П. Яковлев) и представляет собой перспективное средство, планируемое к применению в виде пероральной лекарственной формы. Цель работы — оценка проявлений общей и специфической токсичности нового лекарственного средства. Тест-системами для доклинического изучения безопасности нового соединения были лабораторные животные (белые мыши, крысы, кролики, морские свинки). В работе изучались проявления общей токсичности (острой и хронической), местнораздражающего действия, алергизирующих свойств, иммунотоксического действия, выполнялось исследование репродуктивной токсичности препарата «АДК-17» при внутрижелудочном введении. Показано, что исследуемый препарат малотоксичен, а в условиях курсового применения не вызывает изменений биохимических и морфологических показателей крыс и кроликов, не оказывает негативного воздействия на внутренние органы, не оказывает раздражающего эффекта. Применение препарата не приводило к развитию местной аллергической реакции немедленного типа. Проведение сенсибилизации в реакции ГЗТ показало отсутствие сенсибилизирующего действия. При изучении иммунотоксического действия препарата показано, что при введении в течение 30 дней препарат АДК-17 в дозах 93 и 930 мг/кг не приводил к нарушению гуморального иммунного ответа и снижению выработки антител. Постановка реакции гиперчувствительности замедленного типа также подтверждает, что препарат не влияет на развитие клеточного иммунитета.

В условиях многократного внутрижелудочного введения в дозах 50 и 250 мг/кг беременным самкам препарат не оказал негативного действия на репродуктивную систему лабораторных животных, эмбрио- и фетотоксического, а также тератогенного действия, не повлиял на антенатальное и постнатальное развитие потомства.

Ключевые слова: диметиламиноэтанол, лекарственная безопасность, специальные виды токсичности

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шустов Е.Б., Ким А.Е. Профиль безопасности нового производного диметиламиноэтанола при пероральном пути введения лабораторным животным. *Биомедицина*. 2023;19(3): 82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-82-86>

Поступила 17.04.2023

Принята после доработки 15.08.2023

Опубликована 10.09.2023

SAFETY PROFILE OF A NEW DIMETHYLAMINOETHANOL DERIVATIVE BY ORAL ADMINISTRATION TO LABORATORY ANIMALS

Evgeny B. Shustov^{1,*}, Aleksey E. Kim²

¹ *Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov
of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
192019, Russian Federation, St. Petersburg, Bekhtereva Str., 1*

² *Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of Russia
194044, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika Lebedeva Str., 6*

A new derivative of dimethylaminoethanol, butanedioic and trans-butenedioic acids (laboratory code ADK-17) was synthesized at the Department of Organic Chemistry (Professor I.P. Yakovlev is the Head of the Department) of St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). This is a promising compound planned for use as an oral dosage form. In this work, we aim to evaluate manifestations of the general and specific toxicity of the new drug. Laboratory animals (white mice, rats, rabbits, guinea pigs) were used as test systems for the preclinical safety study of the new compound. Manifestations of general toxicity (acute and chronic), local irritant action, allergenic properties, immunotoxic action were studied. The reproductive toxicity of the ADK-17 drug when administered intragastrically was studied. The studied drug was found to exhibit low toxicity, cause no changes in the biochemical and morphological parameters of rats and rabbits under the conditions of course use, and have no negative effects on internal organs. When administered intragastrically in maximum doses, the drug causes no irritating effects. The use of the drug did not lead to the development of a local allergic reaction of an immediate type. Carrying out sensitization in the DTH reaction showed the absence of a sensitizing effect. The study of the immunotoxic effect of the ADK-17 drug showed that its prolonged intragastric administration for 30 days at doses of 93 and 930 mg/kg did not lead to a violation of the humoral immune response and a decrease in antibody production. Setting a delayed-type hypersensitivity reaction also confirms that the drug does not affect the development of cellular immunity. The conducted experimental studies of the drug's reproductive toxicity in rats showed that its repeated intragastric administration at doses of 50 and 250 mg/kg to pregnant females did not have a negative effect on the reproductive system of laboratory animals, embryo- and fetotoxic, as well as teratogenic effects, having no effect on the antenatal and postnatal development of offspring.

Keywords: dimethylaminoethanol, drug safety, special toxicities

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

For citation: Shustov E.B., Kim A.E. Safety Profile of a New Dimethylaminoethanol Derivative by Oral Administration to Laboratory Animals. *Journal Biomed.* 2023;19(3):82–86. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-82-86>

Submitted 17.04.2023

Revised 15.08.2023

Published 10.09.2023

Введение

Изучение профиля безопасности новых потенциально перспективных лекарственных средств является обязательным элементом доклинического их изучения [1–3].

Новое производное диметиламиноэтанола, бутандиовой и транс-бутендиовой кис-

лот (лабораторный шифр АДК-17) синтезировано на кафедре органической химии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (заведующий кафедрой — профессор И.П. Яковлев) и представляет собой средство, планируемое к применению в виде перо-

ральной лекарственной формы. Для данного соединения ранее не изучались показатели, характеризующие его безопасность, в связи с чем **целью работы** была оценка проявлений общей и специфической токсичности нового потенциально перспективного лекарственного средства.

Материалы и методы

Острая токсичность изучалась при внутрижелудочном введении на половозрелых аутбредных мышах и крысах обоего пола. Хроническая токсичность изучалась при внутрижелудочном введении на крысах и кроликах обоего пола. Животных содержали в соответствии с требованиями ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)».

При исследовании острой токсичности максимальная доза была лимитирована максимально возможным объемом введения раствора препарата. При исследовании хронической токсичности исследуемые дозы тестируемого препарата и контрольное вещество вводились в организм подопытных животных ежедневно, внутрижелудочно, на протяжении 30, 60 и 90 дней. Тестируемые дозы определялись на основании рекомендованных доз для человека [2, 5]. Ввиду того, что при исследовании острой токсичности на максимальных дозах на мышах и на крысах гибели животных не наблюдалось и LD не определена, были выбраны три дозы: первая — терапевтическая, вторая — пятикратная, и третья — двадцатикратная. Таким образом, при изучении хронической токсичности в рамках проведенного эксперимента тестировались дозы 40, 200 и 800 мг/кг.

Биохимические показатели в сыворотке крови определяли на анализаторе «ChemWell+» (США) с использованием реагентов фирмы «Витал» (Россия). Гематологические исследования цельной крови выполнялись на гематологическом

анализаторе BC-3200 (Mundrey). Функцию выделительной системы исследовали в метаболических клетках, определяли рН мочи, плотность, качественное определение белка в моче — на анализаторе мочи URISIS 1100.

Для установления негативного влияния препарата на генеративную функцию длительность введения составила 60 дней крысам-самцам и 15 дней крысам-самкам, что позволило оценить влияние препарата на ово- и сперматогенез. Для оценки эмбрио- и фетотоксического действия, регистрируемых в антенатальный и постнатальный периоды развития, препарат АДК-17 вводили в период беременности и 25 дней в период вскармливания.

Результаты и их обсуждение

Токсикометрические исследования на мышах и крысах обоего пола при однократном внутрижелудочном введении АДК-17 в возрастающих дозах в диапазоне от 1000 до 8000 мг/кг не выявили ни одного случая гибели животных. В связи с этим LD₅₀ не была определена, но она превышала уровень 7000 мг/кг для мышей и 8000 мг/кг для крыс. У всех животных отмечалось повышение двигательной активности; признаков интоксикации у животных не наблюдали. В условиях хронической токсичности при курсовом применении на протяжении 30 дней введения в однократной, пятикратной и двадцатикратной дозе при периоде наблюдения 90 дней клинических признаков системной интоксикации у животных не наблюдалось. При некропии морфологических, гистологических, гематологических, биохимических признаков интоксикации в периоде наблюдения как при остром, так и хроническом токсическом воздействии не наблюдалось. Влияние препарата на показатели мочи не выявило значимых отличий между группами с различной дозой вводимого соединения АДК-17 [4].

В тесте открытого поля при однократном и курсовом введении перорально в дозах 200 и 800 мг/кг выявлено повышение как горизонтальной, так и вертикальной двигательной активности, а также снижение доли неподвижного состояния животных (для дозы 800 мг/кг), что отражает психоактивирующий компонент действия препарата. При этом никаких признаков судорожной активности выявлено не было.

В экспериментах по изучению острой и подострой токсичности препарата при внутрижелудочном введении с помощью морфологических и гистологических методов показано, что препарат в дозах 200 и 800 мг/кг при ежедневном введении не оказывает выраженного раздражающего действия на ЖКТ крыс.

В кожном тесте анафилактики у морских свинок не выявлены признаки сенсибилизации к вводимому соединению. Курсовое введение препарата АДК-17 в дозах 93 и 930 мг/кг не приводило к нарушениям гуморального иммунного ответа и фагоцитарной активности макрофагов.

В исследовании репродуктивной токсичности на беременных самках крыс установлено, что исследуемое соединение не оказывает какого-либо негативного влияния на показатели пренатальной смертности, овуляторные процессы и эмбриогенез. Эмбриотоксические и фетотоксические эффекты по данному соединению не выявлены.

Закключение

Исследуемое соединение АДК-17 при пероральном введении мелким лабораторным животным относится к V классу практически нетоксичных лекарственных веществ либо более низкому классу (VI) [4]. Результаты проведенного исследования подтверждают, что препарат не проявляет иммунотоксического действия по отношению к клеточному, гуморальному и неспецифическому звену иммунного ответа. Для него не характерна репродуктивная токсичность. Препарат характеризуется благоприятным профилем безопасности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Березовская И.В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях. *Токсикологический вестник*. 2010;5(104):17–22. [Berezovskaja I.V. Prognoz bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v doklinicheskikh toksikologicheskikh issledovaniyakh [Prediction of drug safety in preclinical toxicological studies]. *Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Review]*. 2010;5(104):17–22. (In Russian)].
2. Каркищенко Н.Н. *Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии*. М.: Изд-во ВПК, 2007:448. [Karkischenko N.N. *Al'ternativy biomeditsiny. T. 2. Klassika i al'ternativy farmakotoksikologii [Alternatives to biomedicine. Vol. 2. Classics and alternatives of pharmacotoxicology]*. Moscow: VPK Publ., 2007:448. (In Russian)].
3. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. М.: Гриф и К, 2012:944. [*Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]*. Part 1. Moscow: Grif i K Publ., 2012:944. (In Russian)].
4. Gosselin R.E., Hodge H.C., Smith R.P., Gleason M.N. *Clinical toxicology of commercial products: Acute poisoning*. 4th ed. Baltimore: DeWilliams and Wilkins Company, 1976:332.
5. Test No. 421: *Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test*. OECD; 2015:1–27. DOI: 10.1787/9789264242692-en.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шустов Евгений Борисович*, д.м.н., проф.,
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. С.Н. Голикова» ФМБА России;
[e-mail: shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

Evgeny B. Shustov*, Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Scientific and Clinical Center of Toxicology named
after S.N. Golikov of the Federal Medical and
Biological Agency of Russia;
[e-mail: shustov-msk@mail.ru](mailto:shustov-msk@mail.ru)

Ким Алексей Евгеньевич, к.м.н., доц.,
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия
им. С.М. Кирова» Минобороны России;
[e-mail: alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

Aleksey E. Kim, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof.,
Military Medical Academy named after S.M. Kirov of
the Ministry of Defense of Russia;
[e-mail: alexpann@mail.ru](mailto:alexpann@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author