

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПРОПАНДИОВОЙ КИСЛОТЫ С КАРДИОТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

Д.Ю. Ивкин*, А.А. Карпов, В.Е. Ковансков, И.А. Титович

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический
университет» Минздрава России
197376, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А

Представлены результаты экспериментальных исследований по изучению фармакологической безопасности фармацевтической субстанции (ФС) 4-[(3-оксо-3-этоксипропаноил)амино]бензойной кислоты (этамбен) при однократном внутрижелудочном введении в различных экспериментальных дозах (60–3000 мг/кг) самкам лабораторных аутбредных крыс. В рамках исследования проводился клинический осмотр подопытных животных с целью выявления признаков интоксикации, оценивалось потребление корма и воды, был проведен биохимический анализ крови, оценивалось состояние центральной нервной (ЦНС) и сердечно-сосудистой систем, физическая выносливость, частота дыхательных движений. Испытуемая ФС в исследованных дозах при однократном внутрижелудочном введении крысам самкам не обладала отрицательным действием на поведение животных, на показатели крови, на состояние ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция (ФС), этамбен, фармакологическая безопасность, доклинические испытания

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Ковансков В.Е., Титович И.А. Экспериментальная оценка фармакологической безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2023;19(3E):95–98. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-95-98>

Поступила 17.04.2023

Принята после доработки 12.05.2023

Опубликована 06.11.2023

EXPERIMENTAL EVALUATION OF THE PHARMACOLOGICAL SAFETY OF A NEW PROPANDIC ACID DERIVATIVE WITH A CARDIOTROPIC ACTION

Dmitry Yu. Ivkin*, Andrew A. Karpov, Vladislav E. Kovanskov, Irina A. Titovich

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professora Popova Str., 14, Lit. A

We present the results of experimental studies into the pharmacological safety of a pharmaceutical substance 4-[(3-oxo-3-ethoxypropanoyl)amino]benzoic acid (Etmaben) under a single intragastric administration at various experimental doses (60–3000 mg/kg) to female laboratory outbred rats. A clinical examination of the experimental animals was carried out in order to identify signs of intoxication. To that end, the level of food and water consumption was assessed and biochemical blood tests were performed. In addition, the state of the central nervous and cardiovascular systems, physical endurance, and respiratory rate were assessed. The tested pharmaceutical substance in the studied doses after a single intragastric administration to female rats had no negative effect on the behavior, blood parameters, the state of the central nervous system and the cardiovascular system of experimental animals.

Keywords: pharmaceutical substance (PS), etmaben, pharmacological safety, preclinical trials

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

For citation: Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Kovanskov V.E., Titovich I.A. Experimental Evaluation of the Pharmacological Safety of a New Propagandic Acid Derivative with a Cardiotropic Action. *Journal Biomed.* 2023;19(3E):95–98. <https://doi.org/10.33647/2713-0428-19-3E-95-98>

Submitted 17.04.2023

Revised 12.05.2023

Published 06.11.2023

Введение

4-[(3-этокси-3-оксопропаноил)амино]бензойная кислота (этмабен) является перспективным фармакологическим агентом, у которого ранее была выявлена кардиотропная активность на модели хронической сердечной недостаточности [1]. Был проведен полный цикл доклинических исследований, включающих, помимо фармакодинамических испытаний, оценку общей и специфической токсичности и определение основных фармакокинетических параметров на грызунах и негрызунах при различных путях введения, за исключением теста фармакологической безопасности [2].

Целью работы являлось изучение фармакологической безопасности фармацевтической субстанции (ФС) 4-[(3-оксо-3-этоксипропаноил)амино]бензойной кислоты (этмабен) при однократном внутрижелудочном введении в различных экспериментальных дозах самкам лабораторных аутбредных крыс.

Материалы и методы

30 самок аутбредных крыс были получены из ФГУП ПЛЖ «Рапполово» (Ленинградская обл.), содержались в условиях 12/12-часового свето-темнового режима и получали стандартный корм и питьевую воду *ad libitum*. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей (Страсбург, 1986), Директивой

2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, ГОСТом 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» от 01.07.2016 г. Исследования были одобрены биоэтической комиссией ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России. Дизайн настоящего исследования был разработан в соответствии с ГОСТом по исследованию фармакологической безопасности. В исследовании использовались пять доз испытуемой ФС: доза, близкая к токсической, не вызывающей гибели для данного вида подопытных животных (3000 мг/кг); промежуточные дозы (1200, 600, 300 мг/кг) и минимальная доза / терапевтическая (60 мг/кг). ФС вводилась крысам однократно внутрижелудочно в виде суспензий. Животным контрольной группы аналогичным образом вводилось контрольное вещество — 1% крахмальная слизь.

Через 1 сут после введения вещества у животных была проведена оценка состояния ЦНС (тест «Открытое поле») и физической выносливости (тест на силу хвата), взята кровь для биохимического анализа (показатели АЛТ, АСТ, ЩФ). На вторые сутки после введения испытуемого вещества была снята ЭКГ (ЧСС, P, R, PQ, QT) и измерено АД, а также в состоянии наркоза проведено эхоКГ для определения таких показателей, как фракция укорочения, ЧСС и ЧДД. В данной работе более подробно представлены результаты оценки

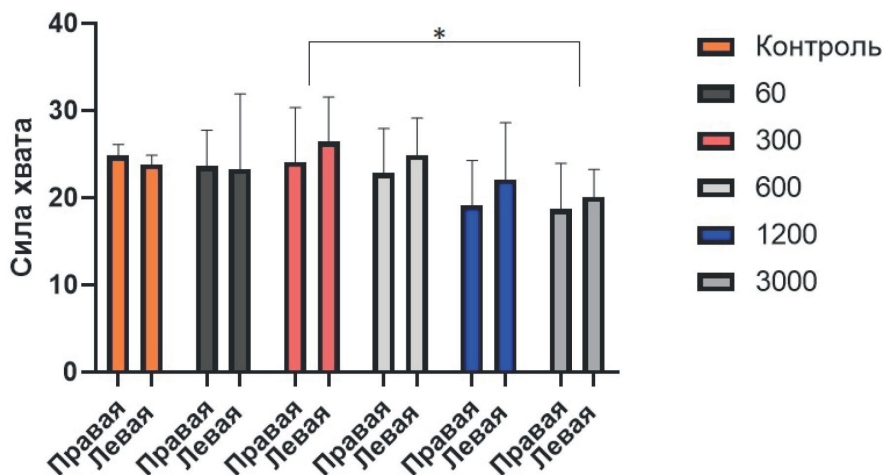


Рис. Результаты теста на силу хвата. Правая и левая — правая и левая передние конечности соответственно; 60, 300, 600, 1200 и 3000 — дозы испытуемой субстанции в мг/кг; * — различия достоверны ($p < 0,05$).

Fig. The results of the grip strength test. Right and left are the right and left forelimbs, respectively, and 60, 300, 600, 1200 and 3000 are the doses of the test substance in mg/kg; * — the differences are significant ($p < 0.05$).

физической выносливости в рамках теста на силу хвата, который идеально подходит для оценки мышечной силы животных под влиянием гормонов, токсинов, миорелаксантов, патологических процессов и прочих факторов. Тестирование проведено с использованием системы Grip Strength Meter («TSE Systems», Германия), которая подходит для проведения экспериментов с участием крыс, мышей либо других мелких грызунов.

Результаты исследований

Гибели на протяжении 2 сут от момента внутрижелудочного введения суспензий испытуемой ФС крысам в дозах 60, 300, 600, 1200 и 3000 мг/кг не наблюдалось.

Все крысы перенесли внутрижелудочное введение хорошо: процедура не сопровождалась какими-либо признаками недовольства, болезненности. На всех испытанных дозах клинические симптомы отравления животных отсутствовали. Визуально отличий в величинах показателей потребления

корма и воды между группами подопытных животных установлено не было.

Однократное внутрижелудочное введение крысам суспензий испытуемой ФС в исследуемом диапазоне доз не оказывало статистически значимого влияния на функциональное состояние печени, и изученные биохимические показатели находились в пределах физиологической нормы для используемого вида животных.

Значительных изменений со стороны ВНД при применении испытуемой ФС не наблюдалось.

При оценке физической выносливости крыс наблюдалось следующее: сила хвата левой и правой лап при введении доз 60, 300 и 600 мг/кг статистически значимо не изменялась, при применении доз 1200 и 3000 мг/кг наблюдалась тенденция к уменьшению силы хвата (рис.).

Проверку на нормальность осуществляли с помощью теста Шапиро–Уилка. Различия между группами определяли с помощью двухфакторного дисперсионного

анализа (Two-way ANNOVA) с поправкой Бонферрони.

Анализ показал наличие достоверных различий лишь между группами, получавшими 300 и 3000 мг/кг.

Показатели ЭКГ и АД, а также ЧСС и фракция укорочения у животных контрольных и опытных групп находились в пределах физиологической нормы.

Выводы

Результаты исследования влияния этмабена на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую систему, функциональное состояние печени, физическую выносливость, дыхательную систему свидетельствуют о том, что испытуемая ФС фармакологически безопасна при однократном внутрижелудочном введении экспериментальным животным в широком диапазоне исследованных доз (60–3000 мг/кг).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А., Драчева А.В. и др. Влияние производного бензойной кислоты на формирование экспериментальной хронической сердечной недостаточности. *Фармация*. 2016;63(4):49–52. [Ivkin D.Yu., Karpov A.A., Dracheva A.V., et al. Vliyaniye proizvodnogo benzojnoj kisloty` na formirovaniye e`ksperimental'noj khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Effect of a benzoic acid derivative on the development of experimental chronic heart failure]. *Pharmacy*. 2016;63(4):49–52. (In Russian)].
2. Ивкин Д.Ю., Карпов А.А. Экспериментальная оценка эффективности и безопасности нового производного пропандиовой кислоты с кардиотропным действием. *Биомедицина*. 2022;18(3):109–112. [Ivkin D.Yu., Karpov A.A. Experimental Evaluation of the Effectiveness and Safety of a New Propandic Acid Derivative Exhibiting Cardiotropic Action. *Journal Biomed*. 2022;18(3):109–112. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2713-0428-18-3-109-112.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ивкин Дмитрий Юрьевич*, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Dmitry Yu. Ivkin*, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com

Карпов Андрей Александрович, к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: a-karpoff@mail.ru

Andrew A. Karpov, Cand. Sci. (Med.), St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: a-karpoff@mail.ru

Ковансков Владислав Евгеньевич, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

Vladislav E. Kovanskov, St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: vladislav.kovanskov@spcpu.ru

Титович Ирина Александровна, к.б.н., доц., ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России;
e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

Irina A. Titovich, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof., St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health Care of Russia;
e-mail: irina.titovich@pharminnotech.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author