

## ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИПЕРИДИНА АГВ-23

Василюк А. А., Козловский В. И.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Гетероциклические соединения играют одну из ключевых ролей в открытии и разработке новых лекарственных веществ благодаря разнообразию их биологических свойств [1]. Пиперидин является одним из наиболее часто встречающихся гетероциклов, обнаруживаемых в фармацевтических средствах [2], а производные пиперидина обладают самой разнообразной фармакологической активностью.

При изучении фармакологических свойств нового производного пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях АГВ-23, который синтезирован сотрудниками Института химических наук имени А.Б. Бектурова (Алматы, Республика Казахстан), было обнаружено, что данное соединение обладает высокой анальгетической активностью, сопоставимой с широко используемым в настоящее время нестероидным противовоспалительным средством диклофенак. Антагонист опиоидных рецепторов налоксон не оказал заметного влияния на анальгетическую активность исследуемого производного пиперидина. Таким образом, АГВ-23 на данном этапе исследования можно охарактеризовать как соединение, обладающее высокой анальгетической активностью, которая не обусловлена влиянием на опиоидные рецепторы [3].

**Цель.** Оценить острую токсичность нового производного пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях АГВ-23 при однократном подкожном введении мышам.

**Методы исследования.** Опыты проведены на 40 белых мышах (самцах и не рожавших самках) массой 30-35 г в возрасте 2-3 месяцев. Животные содержались в условиях вивария, при температуре в помещении  $22 \pm 3^\circ\text{C}$ , относительной влажности 60-70%, при естественном световом режиме. При кормлении использовалась обычная лабораторная диета с неограниченным количеством питьевой воды. Методом случайной выборки, за 5 дней до эксперимента животные были разделены на 5 групп, 4 опытных и одну контрольную (по 8 мышей в каждой), и последующие дни содержались в отдельных клетках с целью их привыкания к лабораторным условиям. За 4 ч до введения соединения животным ограничивали доступ к пище, доступ к воде не ограничивался. После введения соединений, лабораторных животных допускали к корму через 2 часа, доступ к воде также не ограничивали.

Исследуемое соединение растворяли в дистиллированной воде и вводили под кожу в дозах 600, 650, 700 и 750 мг/кг из расчета 0,02 мл/кг. Контрольным животным вводили дистиллированную воду также из расчета 0,02 мл/кг. Наблюдение за животными после введения дозы проводили непрерывно в течение 1 ч после инъекции, затем каждые 2 ч в течение первых 12 ч, и затем ежедневно в течение 14

дней. В ходе наблюдения за животными фиксировались изменения кожи, шерсти, слизистых оболочек, частоты дыхания и сердцебиения, нарушение поведения и двигательной активности, явления судорог, слюноотделения, диареи, комы. Острую токсичность соединения оценивали с помощью расчета параметра LD50 – дозы, которая вызывает гибель половины животных в опытной группе.

**Результаты и их обсуждение.** После однократного подкожного введения АГВ-23 в дозе 600 мг/кг не вызывал у опытных мышей изменений в поведении и общем состоянии. В последующие 14 дней наблюдения животные оставались живыми, активными, адекватно реагировали на раздражители, принимали корм и воду.

При введении АГВ-23 в дозе 650 мг/кг у 3 из 6 животных наблюдалось снижение двигательной активности и нарушение координации движений, замедленная реакция на раздражители, снижение частоты дыхания и сердцебиения. Одна мышь пала в течение 30 мин после введения соединения, еще одна – через 1 сутки.

Доза 700 мг/кг оказывала более выраженное действие. Все животные в данной группе в течение 1 ч после введения соединения были крайне заторможены, практически не двигались, на внешние не реагировали, частота дыхания и сердцебиения снижалась. Одна мышь пала в течение 30 мин после введения соединения, стоит отметить, что через 10 мин после введения соединения у данной мыши отмечались судороги, синюшность слизистых. В течение первых суток у 3 из оставшихся в живых 7 мышей двигательная активность была резко снижена, на внешние раздражители практически не реагировали, отмечались периодические судороги; эти особи пали в течение первых суток. У оставшихся 4 животных двигательная активность и реакции на раздражители постепенно восстанавливались в течение 1-2 ч после введения соединения, судороги не наблюдалось, видимые кожные покровы и слизистые имели обычную окраску, животных в течение первых 12 часов уже принимали воду и пищу.

После введения мышам соединения в дозе 750 мг/кг у всех животных отмечалось выраженное общее угнетение, отказ от корма и воды, взъерошенность шерстного покрова, синюшность слизистых, снижение реакции на внешние раздражители, через 10-15 минут после соединения наблюдались судороги, жидкий стул. Спустя 30 минут пало 5 мышей, в течение первого часа пало еще 2 особи, 1 особь пала в течение 1-ых суток.

Числовые данные по исследованию острой токсичности приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты изучения острой токсичности АГВ-23

Дозы (мг/кг)	600	650	700	750
Выжило, n	8	6	4	0
Пало, n	0	2	4	8
Z	0	1	2	6
D	50	50	50	50
Z*D	0	50	100	300

Расчет LD50 производили по методу Кербера, с использованием формулы:  $LD50 = LD100 - (\sum (Z \times D)) / m$ , где LD100 – доза, вызывающая гибель 100% животных в опытной группе, Z – среднее арифметическое число животных, у которых наблюдалась учитываемая реакция под влиянием каждой двух смежных доз, D – интервал между каждыми двумя смежными дозами, m – число животных в каждой группе.

Для АГВ-23 расчет показателя LD50 имеет следующий вид:

$$LD50 = 750 - 450 : 8 = 693,75 \text{ мг/кг}$$

**Выводы.** Токсическое действие летальных доз АГВ-23 проявлялось снижением двигательной активности, общим угнетением с последующим развитием конвульсий, сменяющихся адинамией. С учётом рассчитанной по методу Кербера LD50, которая для исследуемого соединения составила 693,75 мг/кг, согласно общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76) АГВ-23 можно отнести к 3-му классу опасности – вещества умеренно опасные.

Анальгетический эффект АГВ-23 проявляется в дозе 10 мг/кг, т.е. 1/70 LD50 [3]. LD50 для диклофенака, по данным фирм-производителей, при подкожном введении мышам составляет 390 мг/кг [4]. Поэтому АГВ-23 отличается от диклофенака более благоприятным соотношением эффективности и безопасности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus / M. Asif // – Asian Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2016. – №1(1). – С.29-35.
2. An overview of the synthetic routes to the best selling drugs containing 6-membered heterocycles / M. Baumann, I. R. Baxendale // – Beilstein Journal of Organic Chemistry. – 2013. – №9. – С. 2269-2319.
3. Василюк, А.А. Сравнение анальгетических свойств новых производных пиперидина на моделях термического и химического раздражения / А.А. Василюк [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 72-й науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск 12-13 мая 2020 г. / ВГМУ. – Витебск, 2020. – С. 687.
4. Safety data sheet: Diclofenac (sodium salt) [Электронный ресурс] // – Режим доступа <https://www.caymanchem.com/msdss/70680m.pdf>. – Дата доступа: 14.12.2020.

## СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Ващенко В. В., Дешук А. Н., Русин И. В.

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Одним из самых грозных осложнений сахарного диабета (СД) является развитие синдрома диабетической стопы, зачастую приводящих к разви-