

**ИЗУЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ
ТОКСИЧНОСТИ СУБСТАНЦИИ КДЗ В СРАВНЕНИИ
С ЦИКЛОФОСФАМИДОМ**

Камчибекова Чолпон

*канд. мед. наук, старший научный сотрудник Инновационного центра
фитотехнологий Национальной Академии наук Кыргызской Республики,
720071, Кыргызстан, г. Бишкек, Проспект Чуй, 267
E-mail: kamch1950@mail.ru*

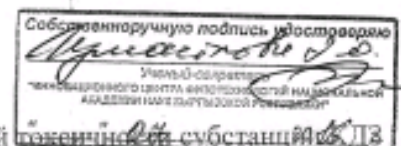
**THE STUDY OF SOME INDICATORS OF KDZ SUBSTANCE CHRONIC
TOXICITY IN COMPARISON WITH CYCLOPHOSPHAMIDE**

Cholpon Kamchibekova

*Candidate of medical sciences, senior research scientist of the Innovative center
of phytotechnologies of National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic,
720071, Kyrgyzstan, Bishkek, Prospectus Chuy, 267*

АННОТАЦИЯ

В связи с ростом онкологической заболеваемости в мире создание новых эффективных и безопасных противоопухолевых (ПО) лекарственных средств является актуальным [1]. С целью создания ПО препарата проводилось изучение некоторых параметров хронической токсичности (масса тела, пирогенность, биоэлектрическая активность миокарда, дыхательная система) субстанции гликозил-нитрозомочевина-1 (гликозил-НММ-1 или КДЗ) на экспериментальных животных. Субстанция КДЗ относится к классу нитроалкилмочевин (НАМ), является углеводным производным нитрозометилмочевины (НММ) и обладает хорошей растворимостью, малой токсичностью, избирательностью действия и др. В связи с этим изучение хронической токсичности субстанции КДЗ является перспективным



направлением в фармакологии и онкологии, где определенное место принадлежит углеводным производным НММ, в частности, КДЗ [2].

Эксперименты по изучению хронической токсичности субстанции КДЗ проводились на экспериментальных животных в сравнении с циклофосфамидом. Определялась масса тела животных по общеизвестной методике [6]. Способность оказывать пирогенное действие на организм животных изучалось методом измерения базальной температуры с помощью медицинского электротермометра марки ТПЭМ-1. Влияние соединения на сердечно-сосудистую систему (ССС) и дыхательную систему изучалось методом записи биоэлектрической активности миокарда на электрокардиографе ЭК1К-01 во втором стандартном отведении с последующим анализом (ЭКГ) (Трахтенберг И. М. и др., 1991) и подсчета дыханий в 1 минуту (Западнюк И. П., 1974) [3-4].

Фармакологические исследования по изучению токсичности в условиях хронического опыта показали, что субстанция КДЗ в исследуемых дозах не вызывает потерю в массе тела, повышения ректальной температуры, токсического действия на функции ССС и органы дыхания у животных. Циклофосфамид в дозе 20 мг / кг вызывает потерю в массе тела на 1,8 % у животных.

ABSTRACT

In this regard with a growth of an oncological incidence in the world a creation of a new effective and safe antineoplastic medicines is actual [1]. For the purpose of a creation of an antineoplastic drug was carried out a studying of some parameters of a chronic toxicity (a mass of body, pyrogenicity, bioelectric activity of a myocardium, respiratory system) of a substance of glikozil-nitrozomethylurea-1 (glikozil-NMM-1 or KDZ) on experimental animals. The KDZ substance is belonged to the class of nitrozoalkylureas, is a carbohydrate derivative of nitrozomethylurea and possesses a good solubility, small toxicity, selectivity of action, etc. In this regard studying of a chronic toxicity of a KDZ substance is a perspective direction in a pharmacology and oncology, where a certain place belongs to carbohydrate derivatives of a nitrozomethylurea, in particular, of a KDZ substance [2].

The experiments on the studying of chronic toxicity of the KDZ substance were made on experimental animals in comparison with cyclophosphamide. The mass of body of the animals was determined by a well-known technique [6]. The ability to have a pyrogenic effect on an organism of animals was studied by the method of the measurement of the basal temperature by the means of the medical electrothermometer of the TPEM-1 brand. The influence of the compound on the cardiovascular system and respiratory system was studied by the method of the record of a bioelectric activity of the myocardium on the EKIK-01 of the electrocardiograph in the second standard lead with the subsequent analysis of electrocardiograms (ECG) (Trakhtenberg I. M., etc., 1991) and the calculation of respirations in the 1 minute (Zapadnyuk I. P., 1974) [3-4].

The pharmacological researches of the toxicity in conditions of the chronic experience were showed, that the KDZ substance in studied doses not causes a loss in the mass of body, rising of rectal temperature, the toxic action on the bioelectrical activity of the myocardium and the respiratory organs in animals. The cyclophosphamide causes in a dose of 20 mg/kg a loss of the mass of body on the 1,8% in animals.

Ключевые слова: субстанции гликозил-нитрозомочевина-1 (гликозил-НММ-1 или КДЗ), хроническая токсичность, циклофосфамид экспериментальные животные, масса тела, пирогенность, биоэлектрическая активность миокарда, дыхательная система.

Keywords: substance of glycosil-nitrozometylurea-1 (glycosil-NMU-1 or KDZ), chronic toxicity, cyclophosphamide, experimental animals, mass of body, pyrogenicity, bioelectrical activity of myocardium, respiratory system.

Введение. При разработке новых противоопухолевых (ПО) лекарственных препаратов изучение хронической токсичности имеет важное значение [5]. С целью создания ПО препарата проводилось изучение некоторых параметров хронической токсичности (масса тела, пирогенность, биоэлектрическая активность миокарда) субстанции КДЗ на экспериментальных животных в сравнении с циклофосфамидом [3, 6].

Материалы и методы исследования.

В ходе опыта учитывались следующие показатели: изменение состояния животных, масса тела, ректальная температура, биоэлектрическая активность сердечной мышцы, дыхательная система и др.

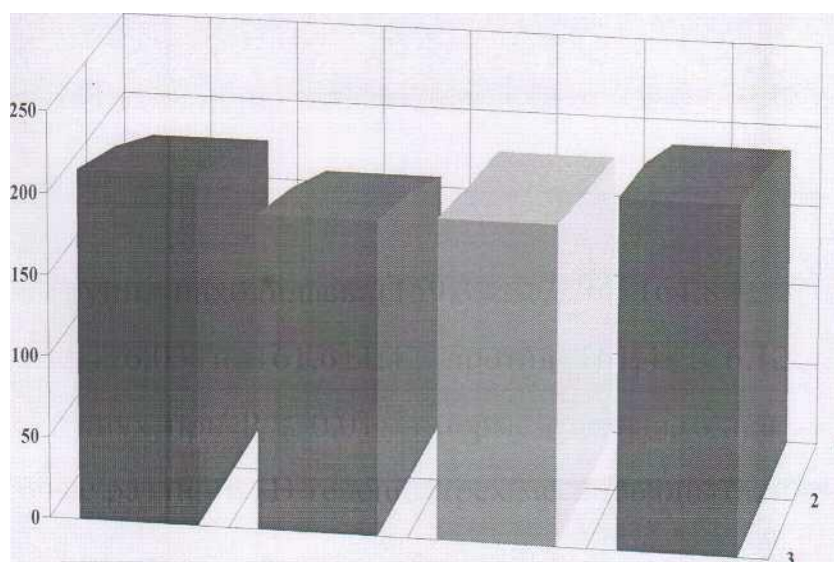
Токсичность КДЗ в условиях хронического опыта изучалась на белых беспородных крысах массой 160-180 г обоих полов в соответствии с Инструкцией Фармакологического комитета Минздрава РФ, «Требованиями к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ», «Методическими указаниями по доклиническому изучению фармакологических веществ. Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (М., 1998) в сравнении с циклофосфамидом [5].

Наблюдение за животными проводилось до опыта, на 7-й, 14-й, 28-е дни и в течение трех месяцев. Определялась масса тела животных по общеизвестной методике [6]. Способность оказывать пирогенное действие на организм животных изучалось методом измерения базальной температуры с помощью медицинского электротермометра марки ТПЭМ-1.

Влияние соединения на сердечно-сосудистую систему (ССС) и дыхательную систему изучалось методом записи биоэлектрической активности миокарда на электрокардиографе ЭК1К-01 во втором стандартном отведении с последующим анализом электрокардиограмм (ЭКГ) (Трахтенберг И. М. и др., 1991) и подсчета дыханий в 1 минуту (Западнюк И. П., 1974) [3-4].

Результаты исследования и их обсуждение.

Животные содержались в условиях вивария, которые были разделены на 8 групп: I-II - контрольные (1 и 2) и III-VIII - опытные. III-V группам ежедневно внутрибрюшинно (в/б) вводилась субстанция КДЗ 390; 195 и 98 мг/кг и VI-VIII группам вводился циклофосфамид в/б в дозах: 20; 10 и 5 мг/кг в течение 1, 2 и 3 месяца. Животным контрольной группы вводился изотонический раствор хлорида натрия (0,9 %).



■ контроль 390 мг/кг 195 мг/кг 198 мг/кг

Рис. 1. Динамика массы тела крыс в течение трех месяцев при введении КДЗ в дозах: 390; 195 и 98 мг/кг (абс. зн. $M \pm m$).

В первые дни опыта масса тела животных, как у опытных, так и у контрольных групп, находилась ($159,3 \pm 7,26$; $164,8 \pm 5,08$; $163,7 \pm 3,92$; $160,3 \pm 6,20$; $164,4 \pm 6,03$ и $161,6 \pm 1,42$), так и у контрольных групп ($161,4 \pm 6,12$ и $167,9 \pm 6,12$) находилась в пределах физиологической нормы (рис. 1), однако средние значения имели групповые различия. В течение трех месяцев опыта, по сравнению с исходными данными ($161,4 \pm 4,91$ и $167,9 \pm 6,12$), масса тела у животных в контрольных группах ($167 \pm 6,14$; $165 \pm 7,51$ и $167 \pm 4,7$ в контроле 1) и ($170 \pm 6,66$; $171 \pm 8,19$ и $173 \pm 5,06$ в контроле 2) находились в норме.

После введения КДЗ в дозе 390 мг/кг на 1-й месяц опыта прибавка в массе находилась ($164,6 \pm 5,7$, $167,13 \pm 5,27$ и $169,7 \pm 3,02$ против $170 \pm 6,66$; $171 \pm 8,19$ и $173 \pm 5,06$ в контроле 2) в пределах физиологических колебаний. На 2-3-й месяц опыта в IV-V опытных группах потеря в массе тела ($166,4 \pm 4,8$; $165,8 \pm 9,2$; $167,8 \pm 6,8$; и $166,7 \pm 2,90$; $165,9 \pm 5,7$; $166,9 \pm 4,3$ против $170 \pm 6,66$; $171 \pm 8,19$ и $173 \pm 5,06$ в контроле 2) по сравнению с контролем 2

не наблюдалось. При введении циклофосфамида в дозе 20 мг/кг у животных потеря в массе тела составила 1,8 %, в дозе 10 мг/кг на 2-й месяц наблюдалась потеря в массе 2,8 % и в дозе 5 мг/кг у животных на 3-й месяц опыта отмечалась потеря в массе на 1,9 % по сравнению с контролем.

Результаты изучения субстанции КДЗ показали, что во все периоды наблюдения до опыта у животных как у контрольных, так и у опытных групп, масса тела находилась в норме. Однако, средние значения имели групповые различия по сравнению с исходными данными. После введения КДЗ в дозе 390 мг/кг в течение двух месяцев прибавка в массе составила 0,9 %.

На 3-й месяц опыта не наблюдалась тенденции к потере в массе тела. При введении циклофосфамида у животных в дозе 20 мг/кг в течение месяца потеря в массе составила 1,8 %, в дозе 10 мг/кг через 2 месяца опыта потеря в массе - 2,8 % и в дозе 5 мг/кг у животных на 3-й месяц опыта отмечалась потеря в массе на 1,9 % по сравнению с контролем.

Пирогенное действие КДЗ и циклофосфамида на организм крыс изучалось до опыта и через 1; 2 и 3 месяца измерением базальной температуры. Препарат считался, не вызывающим пирогенного действия тогда, когда если ни у одной из трех крыс в группе повышения температуры не превышала $0,6^{\circ}\text{C}$, а по сумме трех измерений не должен превышать не более чем на $1,4^{\circ}\text{C}$.

После введения КДЗ и циклофосфамида в дозах 390 и 20 мг / кг в течение месяца у животных, 4-х из испытанных групп, разность температуры ($36,6 \pm 0,3$ и $36,7 \pm 0,2$, против $36,9 \pm 0,5$ и $36,6 \pm 0,4$) не превышала $0,6^{\circ}\text{C}$ (рис. 2).

Введение КДЗ и циклофосфамида в дозе 390 и 20 мг / кг у животных, 4-х из испытанных групп, разность температуры не превышала $0,6^{\circ}\text{C}$ по сравнению с исходными данными.

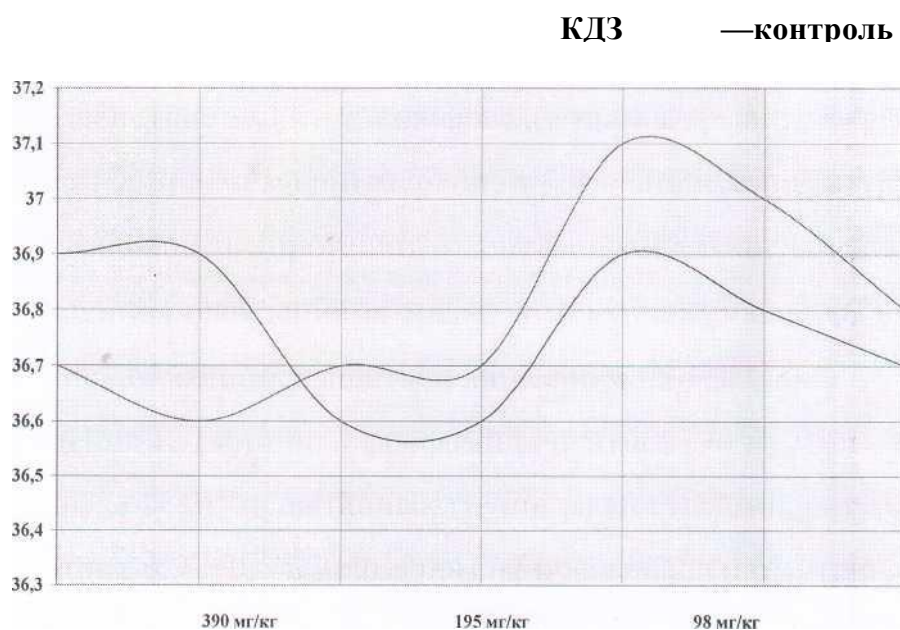


Рис. 2. Влияние субстанции КДЗ в дозах 390; 195 и 98 мг/кг на температуру тела белых беспородных крыс (абс. зн. $M \pm m$).

После введения КДЗ и циклофосфида в дозах 195 и 10 мг / кг на 2-й месяц опыта у животных, из 4-х из испытанных групп, в дозах 195 и 10 мг / кг не наблюдался подъема температуры ($36,7 \pm 0,6$ и $37,1 \pm 0,6$, против $36,6 \pm 0,2$ и $36,9 \pm 0,4$) на более $0,6^{\circ}\text{C}$. При трехмесячном введении исследуемых средств в дозах 98 и 5 мг / кг у животных из 4-х из испытанных групп, в дозе 98 мг/кг - ($37 \pm 0,5$ и $36,8 \pm 0,4$, против $36,8 \pm 0,4$ и $36,7 \pm 0,3$) и в дозе 5 мг/кг - температура не превышала $0,6^{\circ}\text{C}$ по сравнению с исходными показателями.

Результаты измерения ректальной температуры у крыс в течение трех месяцев при введении КДЗ и циклофосфида в испытываемых дозах показали, что в определенные сроки опыта не повышают температуру на более $0,6^{\circ}\text{C}$ и не обладают пирогенными свойствами.

Учитывая то, что в эксперименте использовались белые беспородные крысы, у которых кривая ЭКГ (рис. 3) несколько отличается от других видов крысы, у которых кривая ЭКГ (рис. 3) несколько отличается от других видов животных.

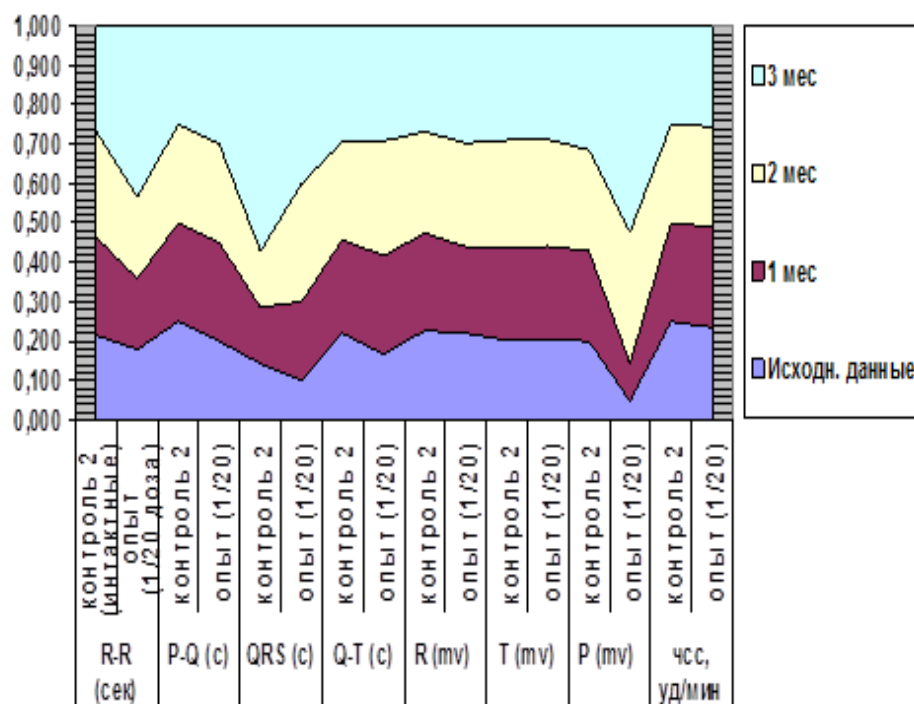


Рис. 3. Влияние субстанции КДЗ на биоэлектрическую активность сердечной мышцы у крыс в дозе (1/20) 98 мг/кг в течение трех месяцев (абс. зн. $M \pm m$).

Влияние КДЗ на деятельность сердца оценивалось по ЭКГ, где форма зубцов, число сокращений в 1 мин (Ps), величины интервалов R-R, Q-T и систолический показатель (Антропов Г. А., 1965, в модификации для крыс Зайцевой Л. А.).

Анализы результатов ЭКГ и частоты дыхания показали, что у опытных групп животных, которым вводились КДЗ и циклофосфамид в исследуемых дозах, сопоставимы с результатами II контрольной группы ($P < 0,5$) и не отличаются от показателей нормы для данного вида животных (Трахтенберг И.М. и др., 1991). Субстанция КДЗ и циклофосфамид не оказывают влияния на ССС и органы дыхания.

Результаты изучения влияния субстанции КДЗ и циклофосфамида на сердечно-сосудистую систему и дыхательную систему в течение трех месяцев показали, что КДЗ и циклофосфамид не оказывают токсического действия на функции ССС и органы дыхания.

Заключение. Таким образом, изучение токсичности в условиях хронического опыта показало, что КДЗ в исследуемых дозах не вызывает потерю в массе тела, повышения ректальной температуры, токсического действия на функции ССС и органы дыхания у животных. Циклофосфамид в дозе 20 мг / кг вызывает потерю в массе тела на 1,8 % у животных.

Список литературы:

1. Абенова М. Т., Кабиева А. О., Жусупова Г. Е. Цитологическая оценка эффективности лечения опухоли Эрлиха у мышей // Труды международной научно-практической конференции «Унифицированное обеспечение качества и модернизирование клинической лабораторной диагностики». - Алматы, 2008. - с. 5.
2. Барчук А. С. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака легкого / А. С. Барчук, Е. В. Левченко и др. // Вопр. онкол. - 2012. - № 2. - с. 253- 259.
3. Зарифьян А. Г. Методика, техника, эксперимент, клиника: медико-биологические, экспериментально-методические и клинические аспекты // Тезисы докладов научной конференции молодых ученых и студентов медицинского факультета. - Бишкек, Мед. фак. КРСУ. – 2006. - Вып. 5. – 192 с.
4. Иванова Г. Г., Грачева С. В., Сыркина А. Л. Электрокардиография высокого разрешения: моногр. - М.: Триада-Х, 2003. - 304 с.
5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. - М.: ЗАО ИИА Ремедиум, 2004. - 398 с.
6. Трахтенберг И. М. Проблемы нормы в токсикологии / Современные представления и методические подходы, основные параметры и константы. - М., 1991. - 203 с.

References:

1. Abenova M. T., Kabiyeva A. O., Zhusupov G. E. A cytologic estimation of the efficiency of treatment of a tumor of Ehrlich at mice / *Trudy mezhdunarodnoy nauchno-practicheckoy konpherencii "Unificirovannoe obespechenie kachectva i modernizirovanie klinicheckoi laboratornoi diagnostiki"* [Proc. Int. science-practical conference "The unified assurance of the quality and the upgrade of clinical laboratory of the diagnostics"]. Almaty, 2008. - p. 5. (In Kazakhstan).
2. Barchuk A. S. The topical issues of the combined therapy of the cancer lung / A. S. Barchuk, E. V. Levchenko, etc. // *Voprosi onkologii*. - 2012. - No 2. - pp. 253- 259. (In Russian).
3. Zarifyan A. G. The technique, equipment, clinic: medico-biological, experiency- methodical and clinical aspects. *Tezisy docladov nauchnoy konpherencii molodykh uchenykh i studentov medicinskogo fakulteta*. - Bishkek, Medical фак. KRSU. - 2006. - 5th ed. - 192 p. (In Kyrgyz).
4. Ivanova G. G., Grachev S. V., Syrkin A. L. The electrocardiography of the high resolution.. - Moscow: Triada-H Publ., 2003. - 304 p. (In Russian).
5. The management on the experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances. - Moscow.: ZAO IIA Remedium, 2004. - 398 p. (In Russian).
6. Trakhtenberg I. M. The problems of the norm in the toxicology / The modern representations and methodical approaches, a key parameters and constants. - Moscow, 1991. - 203 p. (In Russian).