

НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.22 : 615.917

ТОКСИЧНОСТЬ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ НОВЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ

О.С. Калдыркаева¹, Е.В. Арзамасцев¹, Е.Я. Борисова²,
О.А. Терехова¹, Е.Ю. Афанасьева¹, Н.Ю. Борисова²,
Е.Л. Левицкая¹, Э.В. Кудрявцева¹, Т.В. Гайсинюк¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ, 121552, г. Москва, Российская Федерация

²Российский технологический университет/МИРЭА, 119571, г. Москва, Российская Федерация

Функционально замещенные амины, содержащие аминную и амидную группу, обладают широким спектром биологического действия. Среди них выявлены вещества с разнообразной фармакологической активностью, и на их основе создан ряд лекарственных препаратов. В статье представлена токсикологическая характеристика, а также взаимосвязь между структурой и фармакологической активностью аминоксидов.

Ключевые слова: аминоксиды, антиаритмическая активность, токсичность.

Введение. Интерес к классу аминоксидов, органическим соединениям, содержащим аминную и амидную группу, обусловлен широким спектром их биологического действия. Среди них выявлены вещества с самыми разнообразными фармакологическими свойствами. Различные по своей структуре аминоксиды обладают холинолитическим [1], противовоспалительным [2], гипотензивным [3] и курареподобным эффектами [4]. Широко изучена местноанестезирующая активность аминоксидов [5].

На основе аминоксидов создан ряд лекарственных препаратов: новокаинамид, тримекаин, ксикаин, флекаинид, морфоциклин и многие другие. Особое место занимают соединения, проявляющие антиаритмическую активность, так как нарушения ритма сердца относятся к наиболее распространенным сердечно-сосудистым заболеваниям [6].

Материалы и методы исследования. Исследование токсичности новых оригинальных впервые синтезированных аминоксидов проводилось в лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения РФ.

На исследование были представлены оригинальные впервые синтезированные функционально замещенные аминоксиды в виде гидрохлоридов с различными заместителями в аминной и ацильной группах, а также с переменной длиной гетероалифатической цепи между активными группами молекулы соединений общей формулы, представленной на рисунке 1:

Исследования проведены на 210 мышах линии BALB/c (самцы и самки, масса тела 18-20 г) при однократном внутривенном введении. Для этого на I этапе исследования токсичности методом

Калдыркаева Ольга Сергеевна (Kaldyrkaeva Olga Sergeevna), аспирант лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, genmoris@gmail.com

Арзамасцев Евгений Вениаминович (Arzamastsev Evgenij Veniaminovich), профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, arz4146931@ya.ru

Борисова Елена Яковлевна (Borisova Elena Yakovlevna), профессор, доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «Российский технологический университет», г. Москва, helen-bor714485@yandex.ru

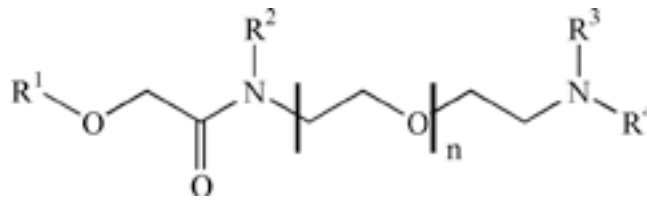
Терехова Ольга Александровна (Terekhova Olga Aleksandrovna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, arz4146931@ya.ru

Афанасьева Елена Юльевна (Afanasyeva Elena Yulevna), кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, embroilment@gmail.com

Борисова Надежда Юрьевна (Borisova Nadezhda Yurevna), кандидат химических наук, ассистент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «Российский технологический университет», г. Москва, Левицкая Елена Леонидовна (Levitskaya Elena Leonidovna), научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru

Кудрявцева Эльвира Валерьевна (Kudryavtseva Elvira Valeryevna), научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru

Гайсинюк Татьяна Владимировна (Gaysinyuk Tatyana Vladimirovna), лаборант-исследователь лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава РФ, г. Москва, info@cardioweb.ru



где: $n = 0$ (соединения I-VIII); 1 (соединения IX, X)
 $R_1 = C_6H_5$ (соединения I-V); 2,4- $Cl_2C_6H_3$ (соединения VI-X)
 $R_2 = H$ (соединения IX, X); $H_2CH_2N(C_2H_5)_2$ (соединение I);

CH_2CH_2N (соединения II, VI); CH_2CH_2N (соединения III, VII);

CH_2CH_2N (соединения IV, VIII); $CH_2CH(OH)C_6H_5$ (соединение V)

$R_3 = R_4 = C_2H_5$ (соединения I-VIII); $NR^3R^4 = N$ (соединение IX);

$R_3 = CH_2C_6H_5$ (соединение X), $R_4 = CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$ (соединение X).

Рис. 1. Структурная формула соединений класса N - замещенных аминоксидов

Deichman, Le Blanc на малом количестве животных (5-7 мышей) определяли показатели ориентировочной ЛД₅₀ [7].

После определения ориентировочной ЛД₅₀ ставили развернутый опыт для установления точных значений средней смертельной дозы, стандартной ошибки и других параметров токсичности с использованием метода пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу [8]. Использование 2-х этапного комбинированного метода позволяет быстро и надежно определить параметры токсичности [9].

Изучаемые вещества вводили в виде свежеприготовленных водных растворов. Наблюдение продолжалось в течение 10-14 дней, во время которого оценивали поведение мышей, их состояние, количество выживших/погибших животных в зависимости от введенной дозы. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась кратковременным возбуждением животных, учащением дыхания, которое сменялось заторможенностью, адинамией, клонико-тоническими судорогами и гибелью животных в течение 30-60 минут после введения вещества. Для некоторых доз веществ наблюдалась отсроченная гибель (2-3 сутки после введения) животных.

Исследуемые вещества проверяли на антиаритмическую активность на аконитиновой модели аритмии (наркотизированные уретаном (950 мг/кг) крысы Wistar (самцы и самки, масса тела 180-240 г), хлоридкальциевой ($CaCl_2$ в дозе 200-250 мг/кг) и хлоридбариевой ($BaCl_2$ в дозе 25 мг/кг) моделях. Данные модели аритмий моделируют тяжелые, в большинстве случаев несовместимые с жизнью нарушения ритма сердечной деятельности у человека, и широко применяются при скрининге новых соединений с предполагаемой антиаритмической активностью.

Оценку антиаритмического действия соединений проводилась по величине среднеэффек-

тивной дозы (ЭД₅₀), а также антиаритмическому индексу (ЛД₁₀/ЭД₅₀). В качестве препаратов сравнения использовали широко применяемые в медицинской практике антиаритмические средства – амиодарон (Кордарон «Санofi-Авентис Франс»), пропранолол (Анаприлин «Татхимфармпрепараты»), верапамил (Алкалоид респ. Македония).

Результаты и обсуждение. Как показали проведенные исследования, большинство изучаемых веществ оказались малотоксичными при однократном внутривенном введении мышам линии BALB/c, при этом наименее токсичным оказались соединения II и III. Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных позволил проследить влияние различных фрагментов структуры аминоксидов на их токсичность. Природа амидной группы является важным фактором биологического действия аминоксидов. Аминоксиды феноксиуксусной кислоты (I - V) менее токсичны, чем аминоксиды 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (VI - X).

Определяющее влияние на токсичность аминоксидов оказывает длина углеродной цепи (n) и введение атома кислорода в углеродную цепь. Наличие кислорода в метиленовой цепи снижает токсичность.

Токсическое действие аминоксидов значительно зависит от характера заместителей аминоксидной группы и увеличивается в ряду NC_4H_8 (пирролидино) < NC_5H_{10} (пиперидино) < $N(C_2H_5)_2$ (диэтиламино) < NC_4H_8O (морфолино).

Эксперименты по первичной оценке антиаритмической активности выполнены на аконитиновой модели аритмии. Аконитина гидробромид в дозах 40-50 мкг/кг вводили в бедренную вену крысы в течение 20 сек, что вызывало аритмию и гибель контрольных животных в 80-100% случаев. В опытной группе исследуемые соединения в дозах

Таблица 1

Показатели токсичности исследуемых соединений класса N-замещенных аминоксидов

Шифр соединения	Показатели токсичности, мг/кг			
	ЛД ₁₀	ЛД ₁₆	ЛД ₅₀ ±m	ЛД ₈₄
I	210	247	279±3,43	302
II	272	300	390±15	540
III	269	279	310±6,56	342
IV	170	192	260±8,93	335
V	125	141	210±13,9	275
VI	80	86,5	126±2,56	148
VII	60	70	96±13,8	129
VIII	140	152	190±5,5	240
IX	220	230	270±4,93	309
X	50	78	93±11,4	129

Таблица 2

Показатели токсичности и эффективности антиаритмического действия N-замещенных аминоксидов и препаратов сравнения на различных моделях аритмий при внутривенном введении

№ соединений	ЛД ₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении, мг/кг	Модели аритмий					
		Аконитина гидробромид, 50 мкг/кг		Хлористый кальций, 250 мкг/кг		Хлористый барий, 25 мкг/кг	
		ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀	ЭД ₅₀ , мг/кг	ЛД ₅₀ /ЭД ₅₀
I	279	14	20	10	27,9	13	21,5
II	390	21	18	19	20,5	21,4	18,2
III	310	0,6	516	0,8	386	0,25	1240
IV	260	7,5	34	5,2	50	5	52
V	210	1,8	116	3,5	60	4	52,5
VI	126	3	42	5,3	23,7	4,5	28
VII	96	0,64	150	0,25	384	0,3	320
VIII	190	8,3	23	5,8	41,4	7	34,2
IX	270	6	45	7	38,7	10	27
X	93	4	23	5	18,6	4,5	20,6
Амиодарон	430	6,5	66	4,2	102,4	5	86
Верапамил	97	-	-	1,9	51	1,6	28
Пропранолол	85	3	28	-	-	4,5	19

1/10-1/100 от ЛД₅₀ (для мышей при в/б введении) и препараты сравнения в эффективных антиаритмических дозах вводили за 2-3 минуты до введения аконитина. Регистрация электрокардиограммы проводилась во втором стандартном отведении каждые 2-3 минуты.

Введение исследуемых соединений в диапазоне испытанных доз 1/100-1/10 от ЛД₅₀ (для мышей при внутривенном введении) приводило к 30-100% выживаемости животных на модели аконитиновой аритмии. Ряд исследуемых соединений в дозах до 4 мг/кг (соединения III, VII) в 50-100% случаев снимает аритмии, вызванные введением аконитина гидробромида. Наименьшими средними эффективными дозами (ЭД₅₀) характеризуются соединения III, VII, V (табл. 2).

Выраженные антиаритмические свойства исследуемых соединений, выявленные на модели аконитиновой аритмии, были подтверждены также и на моделях хлоридбариевой и хлоридкальциевой аритмии.

Выводы.

Полученные данные позволили сформулировать некоторые закономерности зависимости токсичности N-замещенных аминоксидов от их химического строения:

- Большинство впервые полученных соединений относится к малотоксичным веществам. Показатели средних смертельных доз (ЛД₅₀) для мышей линии BALB/c при внутривенном способе введения составляют 93-310 мг/кг;

- Характер заместителей у аминного атома азота (токсичность уменьшается в ряду пиперидино > диэтиламино > морфолино);

- Отсутствие аминной или амидной функции у исследованных веществ приводит к потере биологической активности;

- Некоторые соединения обладают активностью на моделях аконитиновой аритмии, подтвержденной также на других моделях нарушения ритма сердца.

Полученные в экспериментах данные свидетельствуют о выраженных фармакологических свойствах N-замещенных аминоксидов, некоторые из которых не уступают и в ряде случаев превосходят препараты сравнения, применяющиеся в медицинской практике в качестве лекарственных средств для лечения нарушений сердечного ритма. Некоторые из наиболее активных изучаемых соединений могут быть перспективны для разработки на их основе антиаритмических средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dahlbom R., Karlen B., Lindquist A. et al. // Acta Pharm. Succia. 1967. V. 22. P. 1057
2. Пат. Италия №02396251 Производные альфа-аминоксидов, применяемые в качестве противовоспалительных агентов, 10.08.2010 Сальвати Патриция (ИТ) [Электронный ресурс] // URL: patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ru29560141&redirectedId=true

3. Пат. 1558926 Франция // С.А. 1970. V/ 72, 54893v.
4. Харкевич Д.А., Арендарук А.П., Сколдиков А.П. // Хим.-фарм. журн. 1968, №3, с. 7
5. Schoenberger H., Bindl L., Petter A. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 798
6. Г.А. Толстиков, Е.Я. Борисова, М.И. Черкашин, В.М. Комаров, Е.В. Арзамасцев, Успехи химии, 60, 852 (1991)

7. Deichman W.B., Le Blanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J. Indust. Hyg. Toxicol., 1943, 25, 9, 415-417.
8. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., «Медицина», 1963
9. Arzamastsev E.V. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. Lab. Zhyvotnye, 1991, Vol. 1, N 2, 60-64.

REFERENCES:

1. Dahlbom R., Karlen B., Lindquist A. et al. // Acta Pharm. Succia. 1967. V. 22. P. 1057
2. SALVATI Patricia et al. α -AMINOAMIDE DERIVATIVES APPLICABLE AS ANTI-INFLAMMATORY AGENTS. Patent IT, №02396251, 10.08.2010. Available at: patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=ru29560141&redirectedId=true
3. Patent FR, №1558926 // С.А. 1970. V/ 72, 54893v.
4. Kharkevich D.A., Arendaruk A.P., Skoldikov A.P. //

Pharmaceutical Chemistry Journal. 1968, No. 3, p. 7 (in Russian)
5. Schoenberger H., Bindl L., Petter A. // Arch. Pharm. 1970. V. 303. P. 798
6. Tolstikov G.A., Borisova E. Ya., Cherkashin M.I., Komarov V.M., Arzamastsev E.V., "Synthesis and reactivity of N-substituted aminoamides, antiarrhythmic and local anaesthetic activity", RUSS CHEM REV, 1991, 60 (4), 420-434 (in Russian)

7. Deichman W.B., Le Blanc T.J. Determination of the approximate lethal dose with about six animals. J. Indust. Hyg. Toxicol., 1943, 25, 9, 415-417.
8. Belenky M.L. Elements of a quantitative assessment of the pharmacological effect. Leningrad, "Medicine", 1963 (in Russian)
9. Arzamastsev E.V. The safety of drugs at the stage of screening and preclinical toxicological studies. Lab. Zhyvotnye, 1991, Vol. 1, N 2, 60-64.

O.S. Kaldyrkaeva¹, E.V. Arzamastsev¹, E.Ya. Borisova², O.A. Terekhova¹, E.Yu. Afanasieva¹,
N.Yu. Borisova², E.L. Levitskaya¹, E.V. Kudryavtseva¹, T.V. Gaysinyuk¹

TOXICOLOGICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF NEW N-SUBSTITUTED AMINOAMIDES

¹Russian Cardiology Research Center, RF Ministry of Healthcare, 121552, Moscow, Russian Federation

²Russian Technological University / MIREA, 119571, Moscow, Russian Federation

Functionally substituted amines containing amido and amino groups have a wide range of biological effects. Among them substances with various pharmacological activities were identified, and based on them a number of drugs were development. The paper presents toxicological characteristics of new substances and the relationship between the structure and pharmacological activity of aminoamides.

Keywords: aminoamides, antiarrhythmic activity, toxicity.

Переработанный материал поступил в редакцию 23.07.2018 г.