

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОТИВОСУДОРОЖНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНОГО 2-ОКСИИНДОЛИН-3-ГЛИОКСИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

*Руслан Владимирович Луценко**

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава, Украина

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-203

Цель. Установить противосудорожное действие у производного 2-оксииндолин-3-глиооксиловой кислоты на модели острых миоклонических судорог, вызванных коразолом, пикротоксином и тиосемикарбазидом.

Методы. В экспериментах на взрослых крысах обоего пола линии Wistar установлена среднеэффективная доза (ED_{50}) этилового эфира 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамида в тесте максимального электрошока. Изучено влияние профилактического введения среднеэффективной дозы соединения, препаратов сравнения – диазепама и натрия вальпроата – на хемоиндуцированный эпилептогенез. Введение проконвульсантов (коразола, пикротоксина и тиосемикарбазида) сопровождалось развитием судорожного синдрома, который оценивали по интенсивности судорог (баллы), латентному периоду наступления судорог (секунды), количеству судорожных актов, длительности судорог (секунды) и количеству выживших животных в группе.

Результаты. В тесте максимального электрошока среднеэффективная доза производного 2-оксииндолина составляла 12 мг/кг. В этой дозе исследуемое соединение, аналогично диазепаму, эффективно уменьшало выраженность судорожного синдрома, вызванного коразолом. Это проявлялось увеличением латентного периода начала судорог в 1,9 раза, уменьшением интенсивности судорог в 1,7 раза, уменьшением количества судорожных актов в 2,1 раза, уменьшением длительности конвульсивного синдрома в 2,3 раза на фоне снижения летальности животных. Профилактическое введение вещества удлиняло латентный период возникновения судорог в 2,0 раза, статистически значимо уменьшало количество, интенсивность и длительность судорог, предупреждало летальность животных после введения пикротоксина. Также производное 2-оксииндолина статистически значимо увеличивало латентный период начала судорог и уменьшало выраженность тиосемикарбазидового судорожного синдрома. При этом изучаемое соединение по противосудорожной активности не уступало референс-препарату диазепаму.

Вывод. Соединение 2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)ацетамид в дозе 12 мг/кг эффективно предупреждало развитие судорожного синдрома, вызванного введением ГАМК-конвульсантов.

Ключевые слова: производное 2-оксииндолина, экспериментальный судорожный синдром, коразол, пикротоксин, тиосемикарбазид, фармакопрофилактика, гамма-аминомасляная кислота.

EXPERIMENTAL ASSESSMENT OF 2-OXYINDOLIN-3-GLYOXYLIC ACID DERIVATIVE ANTICONVULSANT EFFECT

R.V. Lutsenko

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine

Aim. To explore the anticonvulsant effect of 2-oxindolin-3-glyoxylic acid derivative on the model of acute myoclonic seizures caused by pentylenetetrazol, picrotoxin and thiosemicarbazide.

Methods. Median effective dose (ED_{50}) of 2-hydro-N-naphthalene-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)acetamide diethyl ether was determined by the maximal electroshock test in experiments on adult Wistar rats of both gender. The effect of median effective dose prophylactic administration of the study medication and comparators – diazepam and sodium valproate – on chemo-induced epileptogenesis was explored. Introduction of proconvulsant drugs (pentylenetetrazol, picrotoxin and thiosemicarbazide) was accompanied by the development of seizures, which was estimated by the intensity of seizures (points), latent period of seizures onset (seconds), the number of convulsive attacks, seizures, duration (seconds) and the number of survived animals in each group.

Results. Median effective dose of 2-oxindolin derivative was 12 mg/kg as measured by maximal electroshock test. This dose of the test compound, similar to diazepam, effectively reduced the severity of seizures caused by pentylenetetrazol, seen as the increased duration of latent period before the seizures onset by 1.9 times, decreased severity of seizures by 1.7 times, decreased number of seizures by 2.1 times, and decreased seizure duration by 2.3 times together with lower mortality. The prophylactic administration of the substance has extended the latent period of seizures by 2.0 times, significantly reduced the number, intensity and duration of seizures, decreased the mortality after administration of picrotoxin. Also, 2-oxindolin derivative significantly increased the latent period of seizures onset and reduced the severity of seizures due to thiosemicarbazide. At that, the study substance was not inferior in anticonvulsant activity compared to the diazepam as the reference drug.

Conclusion. The dose of 12 mg/kg of 2-hydro-N-naphthalene-1-yl-2-(2-oxo-1,2-dihydro-indole-3-ylidene)acetamide was effective in preventing seizures associated with gamma-aminobutyric acid (GABA)-convulsants.

Keywords: 2-oxindolin derivative, experimental seizures, pentylenetetrazol, picrotoxin thiosemicarbazide, pharmacoprohylaxis, gamma-aminobutyric acid.

Эпилепсия – одно из наиболее распространённых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Она представляет значительную медицинскую и социально-экономическую проблему, при отсутствии адекватного лечения приобретает хроническое течение, часто рецидивирует, что приводит к незначительному проценту выздоровления [7]. Невзирая на достижения последних лет в фармакотерапии многих заболеваний ЦНС, существенного прогресса в лечении судорожной патологии достичь не удалось. Эпилепсия сопровождается социальной и профессиональной дезадапта-

цией. Эпилепсия сопровождается социальной и профессиональной дезадапта-

цией, приводит к инвалидизации и значительно снижает качество жизни.

Каждая клиническая форма заболевания характеризуется определённым механизмом развития, что обуславливает индивидуальный подбор фармакотерапии для пациентов. При этом значительный арсенал препаратов для лечения эпилепсии не обладает одинаковой специфической активностью и наряду с этим вызывает ряд нежелательных побочных реакций, которые отмечают более чем в трети случаев [1]. Данную проблему дополняет наличие фармако-резистентности к существующим антиконвульсивным средствам, которая встречается у значительной части пациентов [5].

В свете этого необходимо проводить поиск и изучение новых потенциальных противосудорожных средств, которые должны иметь высокую эффективность и лишены побочных эффектов.

В этих условиях перспективны исследования в области изучения фармакологических свойств новых химических соединений. В частности, у производных 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты обнаружена анксиолитическая и стресс-протективная активность, а также способность модифицировать поведенческие реакции и влиять на эмоциональную сферу животных [4]. Выявленные нейрофармакологические эффекты являются предикторами антиконвульсивного действия, поэтому целесообразно выяснить наличие противосудорожной активности у наиболее активного соединения из числа 2-оксииндолинов.

Цель работы — установить противосудорожное действие у производного 2-оксииндолин-3-глиоксиловой кислоты на модели острых миоклонических судорог, вызванных коразолом, пикротоксином и тиосемикарбазидом.

Эксперименты выполнены на 126 взрослых крысах обоего пола линии Wistar с массой тела 200–250 г, средний возраст которых составлял 9 мес. При моделировании судорог методом максимального электрошока (МЭШ) в каждой экспериментальной группе было 6 животных, в сериях с введением хемоконвульсантов — 10 животных.

Крысы содержались в стандартных условиях вивария, получали сбалансированную кормовую смесь и имели свободный доступ к воде. Все исследования проводили с соблюдением биоэтических требований и рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которых

используют в экспериментальных и других научных целях. Исследования проводили в весенний период, с 9:00 до 12:00, наблюдали за животными каждой группы индивидуально, в одинаковых условиях, в изолированном от внешних шумов помещении.

На начальном этапе эксперимента судороги моделировали по методике МЭШ и определяли среднеэффективную дозу (ED_{50}) по методу Кербера для производного 2-оксииндолина (соединение 18). Изучаемое вещество вводили животным в дозах 1, 3, 6, 12, 24 и 48 мг/кг внутривентриально за 1 ч до индукции судорог. Для соединения 18 ранее установлена полумлетальная доза (LD_{50}), которая при внутривентриальном введении составляет 1812 мг/кг [4]. Животным контрольной группы внутривентриально вводили аналогичный объём изотонического раствора натрия хлорида.

МЭШ вызывали с помощью ушных электродов, используя надпороговое раздражение постоянным током (50 Гц, 50 мА, 0,2 с). Непосредственно перед наложением зажимов с электродами ушные раковины крысы протирали изотоническим раствором натрия хлорида для обеспечения максимальной электропроводности, после этого подавали ток. Оценивали количество крыс с тоническими судорогами [6].

Установленную в серии с МЭШ ED_{50} производного 2-оксииндолина [2-гидро-N-нафтален-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидроиндол-3-илиден)-ацетамид] использовали в дальнейших экспериментах. При этом вещество *ex tempore* суспендировали в воде для инъекций, применяя эмульгатор «Твин-80», и вводили внутривентриально за 1 ч до применения хемоконвульсантов.

Для индукции острых генерализованных судорог использовали антагонисты ГАМК-эргического (ГАМК — гамма-аминомасляная кислота) торможения: коразол («Sigma-Aldrich», США) в дозе 80 мг/кг, пикротоксин («Sigma-Aldrich», США) — 5 мг/кг, тиосемикарбазид — 25 мг/кг. Анализаторы синаптической передачи вводили подкожно в область перехода шейного отдела в спину.

В качестве препаратов сравнения в серии экспериментов с коразолом и пикротоксином использовали диазепам («Tarchomin S.A.», Польша) в дозе 2 мг/кг, в серии с тиосемикарбазидом применяли натрия вальпроат в виде коммерческого препарата «Депакин» («Sanofi», Франция) в дозе 200 мг/кг [2]. Референс-препараты вводили животным внутривентриально за 1 ч до введе-

Таблица 1

Определение среднеэффективной дозы (ED_{50}) производного 2-оксииндолина в тесте максимального электрошока у крыс (n=6)

Условия эксперимента	Доза, мг/кг					
	1	3	6	12	24	48
Количество животных, не защищённых от судорог	6	4	3	2	1	0
Количество животных, защищённых от судорог	0	2	3	4	5	6

Таблица 2

Влияние соединения 18 на судороги, вызванные введением коразола, $M \pm m$

Группы животных (n=10)	Латентный период, с	Количество судорог на животное	Длительность, с	Летальность животных в группе	Интенсивность, баллы
1. Коразол, 80 мг/кг (контрольная патология)	312,5±26,8	10,6±0,84	2800±296	10/5	5,5±0,16
2. Диазепам, 2 мг/кг p_{1-2}	417,5±29,3 $p < 0,02$	5,9±0,43 $p < 0,001$	1409±123 $p < 0,001$	10/1 $p > 0,25 (\chi^2)$	3,6±0,37 $p < 0,001$
3. Соединение 18, 12 мг/кг p_{1-3} p_{2-3}	603,2±30,9 $p < 0,001$ $p < 0,001$	5,1±0,54 $p < 0,001$ —	1208±60 $p < 0,001$ —	10/1 $p > 0,25 (\chi^2)$ —	3,3±0,36 $p < 0,001$ —

ния судорожных агентов.

Развитие судорожного синдрома оценивали по следующим показателям: латентному периоду наступления судорог (секунды), количеству судорожных актов в течение всего периода наблюдения, длительности судорог (секунды) и количеству выживших животных в группе. Также изучали интенсивность развития судорожного приступа при помощи 6-балльной шкалы [10]:

- 0 – отсутствие судорожной активности;
- 1 – гиперкинезия;
- 2 – дрожание, подёргивание, чрезмерный груминг, стереотипные движения;
- 3 – клонические судороги передних лап с подъёмом на задние лапы;
- 4 – выраженные тонико-клонические судороги, падение животного набок, наличие фазы тонической экстензии;
- 5 – повторные клонико-тонические судороги, утрата позы;
- 6 – полный тонический приступ с апноэ, гибель животного.

Наличие противосудорожного действия у производного 2-оксииндолина оценивали по способности подавлять развитие судорог, увеличивать латентный период их наступления, уменьшать их количество, снижать общую продолжительность судорожного синдрома и летальность животных.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США), используя дисперсионный анализ ANOVA и критерий χ^2 . Полученные величины сравнивали, применяя

t-критерий Стьюдента, изменения считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

На начальном этапе исследования определяли среднеэффективную (ED_{50}) противосудорожную дозу соединения 18 на модели МЭШ. Эта модель является неспецифической по отношению к механизму действия, воссоздаёт чёткую картину судорог и идеальна для скрининга потенциальных противосудорожных препаратов [11].

Считают, что МЭШ выявляет эффективность препарата при лечении больших судорожных припадков и парциальных пароксизмов. Под влиянием электрической стимуляции током частотой 50 Гц и силой 50 мА у всех крыс контрольной группы развивался классический судорожный синдром. Производное 2-оксииндолина оказывало дозозависимое противоконвульсивное действие, результаты которого представлены в табл. 1. При этом ED_{50} соединения 18 в условиях этой модели составляла $12 \pm 1,98$ мг/кг. Эту дозу использовали в последующих экспериментах.

Ведение коразола вызывало развитие классического судорожного синдрома. При этом летальность животных составляла 50% (табл. 2). Профилактическое введение диазепама уменьшало интенсивность судорог в 1,5 раза по сравнению с введением коразола. Препарат сравнения статистически значительно увеличивал время латентного периода развития судорог и уменьшал количество судорожных актов в 1,8 раза по сравнению с контрольной патологией. Диазепам умень-

Таблица 3

Влияние соединения 18 на судороги, вызванные введением пикротоксин, $M \pm m$

Группы животных (n=10)	Латентный период, с	Количество судорог на животное	Длительность, с	Летальность животных в группе	Интенсивность, баллы
1. Пикротоксин, 5 мг/кг (контрольная патология)	510,4±35,7	12,1±1,10	1975±115	10/10	5,9±0,1
2. Диазепам, 2 мг/кг P ₁₋₂	1200±50,7 p <0,001	7,33±0,62 p <0,002	1719±162 p >0,25	10/0 p <0,001 (χ^2)	4,2±0,2 p <0,001
3. Соединение 18, 12 мг/кг P ₁₋₃ P ₂₋₃	1009±41,4 p <0,001 p <0,01	6,40±0,52 p <0,001 —	1674±95,0 p <0,1 —	10/0 p <0,001 (χ^2) —	4,1±0,3 p <0,001 —

Таблица 4

Влияние соединения 18 на судороги, вызванные введением тиосемикарбазида, $M \pm m$

Группы животных (n=10)	Латентный период, мин	Количество судорог на животное	Длительность, мин	Летальность животных в группе	Интенсивность, баллы
1. Тиосемикарбазид, 20 мг/кг (контрольная патология)	42,4±2,98	5,2±0,33	93,1±7,43	10/5	5,4±0,30
2. Натрия вальпроат, 200 мг/кг P ₁₋₂	61,2±3,65 p <0,01	3,3±0,30 p <0,02	67,5±3,30 p <0,05	10/1 —	3,1±0,38 p <0,01
3. Соединение 18, 12 мг/кг P ₁₋₃ P ₂₋₃	58,4±3,15 p <0,05 —	3,1±0,33 p <0,01 —	68,6±3,44 p <0,05 —	10/1 — —	3,3±0,37 p <0,02 —

шал длительность судорожного периода в 2,0 раза и существенно снижал летальность животных по сравнению с введением ГАМК_A-блокатора без коррекции.

Применение вещества с лабораторным шифром 18 аналогично диазепаму уменьшало интенсивность судорожного синдрома у животных в 1,7 раза по сравнению с введением коразола без коррекции. Производное 2-оксииндолина увеличивало длительность латентного периода начала судорог в 1,9 раза и статистически значимо уменьшило количество судорожных актов по сравнению с контрольной патологией. Изучаемое соединение на фоне коразола уменьшало длительность судорожного периода в 2,3 раза (при этом не было летальных исходов) по сравнению с животными без фармакопрофилактики. Также следует отметить, что вещество 18 статистически значимо удлиняло латентный период начала коразоловых судорог по сравнению с диазепамом (см. табл. 2).

Во второй серии опытов судорожную патологию моделировали применением пикротоксина. Введение модельного антагониста ГАМК_A-рецепторов вызывало развитие классического конвульсивного синдрома, который заканчивался 100% гибелью экспериментальных животных (табл. 3).

Под влиянием диазепама латентный период начала судорог увеличивался в 2,4 раза, уменьшалось количество судорог в 1,7 раза по сравнению с контрольной патологией. Диазепам уменьшал интенсивность судорог в 1,4 раза и летальность экспериментальных животных по сравнению с введением конвульсанта без фармакопрофилактики (см. табл. 3).

Производное 2-оксииндолина пролонгировало латентный период начала судорог в 2,0 раза и уменьшало количество судорог в 1,9 раза по сравнению с введением конвульсанта без коррекции. При этом у животных статистически значимо снижалась длительность судорожного периода, не было зарегистрировано летальных исходов по сравнению с контрольной патологией. Также соединение 18 статистически значимо уменьшало интенсивность судорожного синдрома у животных по сравнению с введением пикротоксина без коррекции. При этом значимая разница между диазепамом и соединением 18 наблюдалась только при сравнении латентного периода начала судорог (см. табл. 3).

На следующем этапе конвульсивный синдром моделировали введением тиосемикарбазида на фоне производного 2-оксииндолина (табл. 4).

Применение препарата сравнения — натрия вальпроата — статистически значимо увеличивало время латентного периода и уменьшало количество судорожных актов у животных после введения тиосемикарбазида. При этом стимулятор синтеза ГАМК уменьшал в 1,4 раза длительность и интенсивность судорог по сравнению с контрольной патологией.

На модели тиосемикарбазидовых судорог соединение 18 в дозе 12 мг/кг увеличивало латентный период начала судорог в 1,4 раза и уменьшало количество судорожных актов в 1,7 раза по сравнению с контрольной патологией без коррекции (см. табл. 4). Также производное 2-оксииндолина статистически значимо уменьшало длительность и интенсивность судорог, снижало летальность животных на фоне конвульсанта. Следует отметить, что производное 2-оксииндолина аналогично натрию вальпроату эффективно корригировало тиосемикарбазидовый судорожный синдром, но при этом в значительно меньшей дозе.

Судорожный эффект тиосемикарбазида основан на способности нарушать синтез ГАМК. После его введения возникает генерализованный судорожный припадок, который может закончиться гибелью животного. Способность вещества отсрочивать наступление судорог или предотвращать гибель животных свидетельствует о наличии противосудорожных свойств и положительном его влиянии на обмен ГАМК или усилении активности ГАМК-эргической системы.

Проконвульсивное действие пикротоксина и коразола связано с ингибированием ими ГАМК_A-рецепторов путём связывания со специфическими сайтами в районе ионного канала, что приводит к блокаде хлорных токов через ионофор [14]. В результате наличия специфического сайта связывания на молекуле рецептора судорожное действие коразола непосредственно связано с блокадой и быстрыми изменениями в структуре ГАМК_A-рецепторов [13]. Полученные данные позволяют предполагать, что уменьшение судорожного синдрома под влиянием производного 2-оксииндолина обусловлено определённой модуляцией функции и состояния ГАМК_A-рецепторов, вызванной судорожными агентами. Также в антиконвульсивном действии производного 2-оксииндолина нельзя исключить конкурентные и модулирующие аллостерические взаимоотношения в районе ионофора ГАМК_A-ре-

цептора. Такую гипотезу можно предположить, поскольку соединение 18 вводили в профилактическом режиме.

Возможен и иной механизм противосудорожного действия производного 2-оксииндолина, который, очевидно, обусловлен способностью модифицировать или непосредственно влиять на серотонин-зависимые процессы в ЦНС [3]. Данное предположение подтверждается взаимодействием между ГАМК-эргической и серотонинергической системами на уровне пирамидальных клеток коры головного мозга [9]. Об этом же свидетельствует способность агонистов серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов модифицировать экспериментальный судорожный синдром, как это показано для других производных индола [12, 15]. Следует отметить, что высвобождение серотонина в нейрональной сети головного мозга регулируется тормозными ГАМК-эргическими интернейронами [8]. При этом блокирование ГАМК_A-рецепторов проконвульсантами снижает тормозное влияние ГАМК на выход серотонина, что приводит к повышению выброса серотонина.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведённых исследований на модели максимального электрошока установлена среднеэффективная доза производного 2-оксииндолина, которая составляет 12±1,98 мг/кг. Показано, что профилактическое введение 2-гидро-N-нафтаген-1-ил-2-(2-окси-1,2-дигидро-индол-3-илиден)-ацетамида в дозе 12 мг/кг эффективно уменьшало проявления судорожного синдрома — в виде увеличения латентного периода начала конвульсий, уменьшения количества, длительности, интенсивности судорог и летальности животных.

2. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у производного 2-оксииндолина выраженного противосудорожного действия, в механизмах которого прямую или опосредованную роль играет ГАМК-эргическая система.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болдырева С.Р., Ермаков А.Ю. Побочные действия антиэпилептических препаратов // Клин. эпилептол. — 2009. — №1. — С. 23–25. [Boldyрева S.R., Ermakov A.Yu. Side effects of antiepileptic drugs. *Klinicheskaya epileptologiya*. 2009; 1: 23–25. (In Russ.)]
2. Джагацян И.А., Парокинян Р.Г., Назарян И.М. Экспериментальная характеристика нейротропного спектра некоторых антиэпилептических препара-

- тов // Эксперим. и клин. фармакол. — 2003. — Т. 66, №6. — С. 20–23. [Dzhagatspanyan I.A., Parokinyan R.G., Nazaryan I.M. Experimental evaluation of the neurotropic spectrum of some antiepileptic drugs. *Ekspierimtal'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003; 66 (6): 20–23. (In Russ.)]
3. Луценко Р.В. Производные 2-оксииндолин-3-гликоксилевой кислоты при резерпиновой модели депрессии // Вестн. Винницкого гос. мед. ун-та. — 2011. — №1. — С. 123–125. [Lutsenko R.V. The 2-oxiindolin-3-glyoxylic acid with reserpine-induced depression model. *Vestnik Vinnitskogo meditsinskogo universiteta*. 2011; 1: 123–125. (In Russ.)]
4. Луценко Р.В., Бобирьев В.Н., Девяткина Т.А. Анксиолитическое действие производных 2-оксииндолин-3-гликоксилевой кислоты: компьютерное прогнозирование и экспериментальное подтверждение // Казанский мед. ж. — 2013. — Т. 94, №4. — С. 553–560. [Lutsenko R.V., Bobir'ov V.N., Devyatkina T.A. Anxiolytic effect of 2-oxiindolin-3-glyoxylic acid derivatives: computer prediction and experimental confirmation. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 94 (4): 553–560. (In Russ.)]
5. Рудакова И.Г., Белова Ю.А., Котов А.С. Фармакорезистентная эпилепсия поддается лечению // Вестн. эпилептол. — 2013. — №1. — С. 3–7. [Rudakova I.G., Belova Yu.A., Kotov A.S. Drug-resistant epilepsy is treatable. *Vestnik epileptologii*. 2013; 1: 3–7. (In Russ.)]
6. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Медицина, 2005. — 832 с. [Khabriev R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances.) Moscow: Meditsina. 2005; 832. (In Russ.)]
7. Canoun-Poirine F., Bastuji-Garin S., Alonso E. et al. Risk and prognostic factors of status epilepticus in the elderly: a case-control study // *Epilepsia*. — 2011. — Vol. 52, N 10. — P. 1849–1856.
8. Clements S., Schreck C.B. Evidence that GABA mediates dopaminergic and serotonergic pathways associated with locomotor activity in juvenile chinook salmon (*Oncorhynchus tshawytscha*) // *Behavior Neurosci.* — 2004. — Vol. 118, N 1. — P. 191–198.
9. D'souza D.C., Gil R.B., Zuzarte E. et al. γ -Aminobutyric acid — serotonin interactions in healthy men: implications for network models of psychosis and dissociation // *Biol. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 59. — P. 128–137.
10. Gerald M.C., Riffes W.H. Acute and chronic effects of d- and l-amphetamine on seizure susceptibility in mice // *Eur. J. Pharmacol.* — 1973. — Vol. 21, N 3. — P. 323–330.
11. Gregory L.H., Qian Z. Choosing the correct AED: from animal studies to the clinic // *Pediatr. Neurol.* — 2008. — Vol. 38, N 3. — P. 151–162.
12. Lopez-Meraz M.-L., Gonzalez-Trujano M.-E., Neri-Bazan L. et al. 5-HT_{1A}-receptor agonists modify epileptic seizures in three experimental models in rats // *Neuropharmacology*. — 2005. — Vol. 49. — P. 367–375.
13. Oni J.O., Awe O.E., Olajide A.O. et al. Anticonvulsant and depressant activities of the seed extracts of *Adnanthera parvonina* // *J. Natur. Products*. — 2009. — Vol. 2. — P. 74–80.
14. Ren-Qi H., Cathy L., Bell-Horner M.I. et al. Pentylentetrazole-induced inhibition of recombinant γ -aminobutyric acid type A (GABA_A) receptors: mechanism and site of action // *J. Pharm. Experim. Therap.* — 2001. — Vol. 298, N 3. — P. 986–995.
15. Wesolowska A., Nikiforuk A., Chojnacka-Wójcik E. Anticonvulsant effect of the selective 5-HT_{1B} receptor agonist CP 94253 in mice // *Eur. J. Pharm.* — 2006. — Vol. 541, N 1–2. — P. 57–63.

УДК 612.084: 615.036.8: 615.099.092: 615.076.9

ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НАНОРАЗМЕРНОГО СВЕКЛОВИЧНОГО ПЕКТИНА

Надырбек Юльчибекович Алимжанов¹, Искандер Шаршеевич Чакеев^{2*},
Шарипа Жоробековна Жоробекова³, Индира Орозобаевна Кудайбергенова¹,
Борис Николаевич Ленишин²

¹Кыргызская государственная медицинская академия, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

²Национальный центр онкологии Минздрава Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика;

³Институт химии Академии наук Кыргызской Республики, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Реферат

DOI: 10.17750/КМЖ2015-208

Цель. Определение острой токсичности и класса опасности наноразмерного низкоэтерифицированного свекловичного пектина.

Методы. Использовали метод Кербера по изучению острой токсичности веществ, метод пробит-анализа разных значений летальной дозы способом наименьших квадратов, морфологические исследования, методы статистического анализа (непараметрические методы — критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Определение острой токсичности пектина проводили на 40 половозрелых крысах линии Wistar обоего пола с массой тела 160–230 г.

Результаты. Энтеральное введение крысам пектина в дозе 12 000 мг/кг массы тела животного не повлияло на их общее состояние и не привело к гибели животных. По результатам пробит-анализа получены следующие величины летальных доз (LD), вызывающих гибель 16, 50, 84 и 100% животных соответственно: LD₁₆ = 34 990,6542056074 ≈ 35 г/кг, LD₅₀ = 74 242,9906542057 ≈ 74 г/кг, LD₈₄ = 113 495,327102804 ≈ 113 г/кг, LD₁₀₀ = 133 121,495327103 ≈ 133 г/кг. При гистологическом исследовании препаратов органов крыс, получивших пектин в дозе 12 000 мг/кг массы тела, не выявлено структурных изменений тканей исследованных органов. Изучаемый препарат — наноразмерный низкомолекулярный пектин, может быть отнесен, согласно ГОСТ 12.1.007-76, к IV классу опасности (малоопасные вещества). По Hodge и Sterner и классификации К.К. Сидорова субстанция пектина может быть отнесена к практически нетоксичным препаратам (LD₅₀ >10 000 мг/кг), что соответствует V классу соединений.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о полной безопасности наноразмерных форм пектина, что открывает перспективы дальнейших исследований его биологических свойств.

Ключевые слова: острая токсичность, класс опасности, наноразмерный пектин.