

# ТОКСИКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

## ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КЕТО-ПАНТОИЛАМИНОБУТИРАТА КАЛЬЦИЯ

А. Л. Караев, Г. С. Козлова, Т. Н. Смирнова, В. И. Гунар<sup>1</sup>

Проведено токсикологическое изучение нового соединения кето-пантоиламинобутирата кальция. Установлено, что кето-пантоиламинобутират кальция относится к малотоксичным веществам. В отличие от пантогама менее токсичен при введении внутрь. При длительном применении не проявляет токсических эффектов и не обладает местно-раздражающим действием. Кето-пантоиламинобутират кальция значительно превосходит по широте терапевтического действия пантогам — более чем в 17 раз.

**Ключевые слова:** кето-пантоиламинобутират кальция, пантогам, острая токсичность, хроническая токсичность, терапевтический индекс

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время при поиске новых препаратов придается большое значение не только их высокой эффективности, но и безвредности для организма человека. Именно их сочетание позволяет широко применять лекарственные средства в повседневной клинической практике.

Это в полной мере относится и к ноотропным средствам, в частности, к пантогаму. Длительный опыт его клинического использования свидетельствует о высокой эффективности пантогама как в качестве самостоятельного лекарственного средства, так и в комбинированной терапии с другими препаратами при лечении большого числа различных психических и неврологических заболеваний [2, 4]. Пожалуй, единственным его недостатком является низкий терапевтический индекс, что ограничивает возможность длительного применения высоких дозировок и создает угрозу возникновения токсических побочных эффектов, особенно у детей [1, 3].

С целью создания более безопасного лекарственного средства и не менее эффективного, чем пантогам, была модифицирована его структура и осуществлен синтез нового соединения на основе пантотеновой кислоты и ГАМК-кето-пантоил- $\gamma$ -аминобутирата кальция (КПА-Са) [5]. По своему химическому строению он очень близок к своему предшественнику, широко используемому в отечественной неврологии и психиатрии, и поэтому представляло особый интерес провести сравнительное изучение токсикологических свойств КПА-Са и пантогама.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение безвредности и местнораздражающего действия КПА-Са проведено в соответствии с рекомендациями Фармакологического комитета МЗ РФ [6].

Острую токсичность определяли при внутрибрюшинном, внутривенном и пероральном способах введения водного раствора субстанции интактным мышам обоего пола со средней массой тела  $20 \pm 2$  г при постоянной температуре ( $20 - 22^\circ\text{C}$ ) окружающей среды. Каждую дозу препарата исследовали не менее чем на 10 особях. Наблюдение за состоянием выживших животных вели в течение 14 сут. Расчет средней смертельной дозы ( $DL_{50}$ ) проводили спустя сутки методом Litchfield – Wilcoxon.

Исследование хронической токсичности и местно-раздражающего действия КПА-Са проводили на 80 белых беспородных крысах обоего пола (соотношение самцы:самки — 50:50 %) с первоначальной массой тела 200 – 250 г. Ежедневно в течение 6 мес крысам вводили внутрь водный раствор препарата в дозах 3, 15 и 30 мг/кг. Доза 3 мг/кг соответствует предполагаемой суточной терапевтической, а дозы 15 и 30 мг/кг превышают ее в 5 и 10 раз соответственно. Животные были разделены на 4 группы по 20 особей в каждой.

У всех животных в динамике определяли показатели ранней токсичности — массу тела, выживаемость, показатели периферической крови (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты — общее количество и лейкоцитарную формулу), а также ЭКГ. Исследовали основные биохимические показатели состояния белкового, углеводного и липидного обменов общепринятыми методами — общий белок и мочевины в сыворотке крови, содержание гликогена в печени, общего холестерина в печени и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови. Проводили гистологическое исследование внутренних органов. Указанные показатели изучали как в течение всего срока введения препарата (180 дней), так и спустя 15 сут после окончания его применения.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента по программе “Turbo-dost5”.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении острой токсичности препарата при внутрибрюшинном введении установлено, что максимально переносимая доза (МПД) составляет 1500 мг/кг. В более высоких дозах у животных развиваются адинамия, заторможенность, угнетается реакция на внешние раздражители. Мыши гибнут в течение

<sup>1</sup> Лаборатория фармакологии (зав. — А. Л. Караев) ФГУП “Государственный научно-исследовательский институт витаминов”, Москва, 117820, Научный проезд, 14-А.

ние 3 – 4 ч после введения КПА-Са при явлениях острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Абсолютно смертельная доза равна 2750 мг/кг.

DL<sub>50</sub>, рассчитанная спустя сутки после внутрибрюшинного введения КПА-Са, составляет у мышей 2234,3 ± 60,7 мг/кг.

При изучении острой токсичности препарата при внутривенном введении установлено, что МПД составляет 800 мг/кг. В более высоких дозах у животных развиваются локомоторное возбуждение, судороги, тахипноэ. Мыши гибнут в течение 0,5 – 2 ч после введения КПА-Са при явлениях острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Абсолютно смертельная доза составила 1200 мг/кг.

DL<sub>50</sub> у мышей, рассчитанная спустя сутки после внутривенного введения КПА-Са, равна 1039,4 ± 13,5 мг/кг.

При изучении острой токсичности препарата при введении внутрь установлено, что МПД составляет 6000 мг/кг. В дозе 6500 мг/кг у животных развиваются адинамия, заторможенность, угнетается реакция на внешние раздражители, часть животных погибла. DL<sub>50</sub> и абсолютно смертельную дозу определить не удалось, поскольку это связано с необходимостью превышения максимально допустимых объемов введения жидкости (свыше 0,5 мл), что могло привести к искажению картины токсических эффектов препарата.

При морфологическом исследовании животных после окончания эксперимента патологических изменений, которые можно было бы расценивать, как проявление токсического действия препарата при различных способах введения, не выявлено.

Изучение токсичности КПА-Са при однократном применении показало, что значения DL<sub>50</sub> при внутрибрюшинном и внутривенном способах введения для КПА-Са и пантогама оказались очень близкими. DL<sub>50</sub> пантогама при внутрибрюшинном введении равна 2250 мг/кг, однако МПД существенно ниже — 1000 мг/кг, что свидетельствует о слабо выраженных токсических свойствах КПА-Са. DL<sub>50</sub> для пантогама при внутривенном введении составляет 1075 мг/кг.

Вместе с тем КПА-Са оказался гораздо менее токсичным при введении внутрь. DL<sub>50</sub> пантогама при введении внутрь равна 6 г/кг, тогда как для КПА-Са это МПД (табл. 1).

Таблица 1. Летальные дозы для КПА-Са и пантогама при различных путях введения препаратов (в мг/кг)

Введение	КПА-Са			Пантогам		
	МПД	DL <sub>50</sub>	DL <sub>100</sub>	МПД	DL <sub>50</sub>	DL <sub>100</sub>
Внутрибрюшинно	1500	2234	2750	1000	2250	3000
Внутривенно	800	1039	1200	900	1075	1200
Внутри	6000	—	—	5000	6000	8000

**Примечание.** МПД — максимально переносимая доза.

Таким образом по результатам изучения острой токсичности при различных способах введения, можно сделать вывод, что КПА-Са относится к группе малотоксичных веществ.

Результаты проведенного изучения хронической токсичности и местно-раздражающего действия КПА-Са показали, что при длительном 6-месячном введении препарат также не проявил токсических эффектов. Во-первых, в течение всего срока исследования различий в динамике прироста массы тела между животными опытными и контрольной групп не выявлено. В ходе эксперимента не удалось установить какого-либо отрицательного влияния на состав периферической крови при ежедневном пероральном введении препарата, поскольку в количественном отношении показатели периферической крови не различались не только по сравнению с контролем, но и с исходными показателями в каждой группе.

При анализе данных ЭКГ (комплексов PQRSST и интервалов между ними) изменений патологического характера не выявлено ни в группах животных, получавших препарат в дозе 3 мг/кг, ни в дозах 15 и 30 мг/кг. Сравнительный анализ, проводившийся с группой крыс, получавших физиологический раствор, также не обнаружил отклонений в характере электрокардиограмм у подопытных животных.

Установлено, что длительное применение препарата как в терапевтической дозе 3 мг/кг, так и в дозах, превышающих ее — 15 и 30 мг/кг, практически не влияет на состояние обмена веществ. Все исследованные основные биохимические показатели — общий белок в сыворотке крови, гликоген в печени, общий холестерин в печени и ЛПНП, а также мочевины в сыворотке крови — остались в пределах физиологической нормы (табл. 2 и 3).

При морфологическом исследовании, проведенном после вскрытия животных по окончании 6-месячного

Таблица 2. Содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови крыс при 6-месячном введении КПА-Са

Препарат	Доза, мг/кг	Сроки исследования, сутки	Общий белок, мг%	Альбумины, г/л	Глобулины, г/л
Исходн.	—	—	7,7 ± 0,3	4,3 ± 0,6	2,24 ± 0,2
Контроль	—	90	7,9 ± 0,4	3,9 ± 0,4	2,62 ± 0,2
		180	7,9 ± 0,3	3,6 ± 0,6	2,34 ± 0,1
		195	7,7 ± 0,5	4,2 ± 0,4	2,36 ± 0,1
КПА-Са	3	90	7,7 ± 0,7	3,9 ± 0,2	2,36 ± 0,1
		180	7,8 ± 0,9	3,9 ± 0,5	2,51 ± 0,2
		195	8,0 ± 0,4	3,9 ± 0,3	2,51 ± 0,1
	15	90	7,6 ± 0,5	3,5 ± 0,3	2,34 ± 0,1
		180	7,7 ± 0,3	4,2 ± 0,3	2,80 ± 0,2
		195	7,7 ± 0,3	3,5 ± 0,2	2,34 ± 0,2
	30	90	8,0 ± 0,5	3,8 ± 0,2	2,62 ± 0,2
		180	8,0 ± 0,6	4,0 ± 0,4	2,24 ± 0,3
		195	7,9 ± 0,5	4,0 ± 0,2	2,62 ± 0,2

Таблица 3. Содержание гликогена и общего холестерина в печени, ЛПНП и мочевины в сыворотке крови крыс при 6-месячном введении КПА-Са

Препарат	Доза, мг/кг	Сроки исслед., сутки	Гликоген, г%	Холестерин, мг%	ЛПНП, мг%	Мочевина, мг%	
Исходн.	–	–	2,8 ± 0,1	352,0 ± 15,5	49,4 ± 5,2	45,3 ± 4,8	
Контроль	–	90	3,2 ± 0,3	361,0 ± 11,8	50,1 ± 5,4	42,0 ± 4,4	
		180	2,8 ± 0,1	360,0 ± 16,2	51,0 ± 5,4	39,0 ± 4,8	
		195	2,9 ± 0,2	368,0 ± 14,4	51,7 ± 4,4	38,6 ± 3,9	
		–	–	–	–	–	–
КПА-Са	3	90	3,0 ± 0,3	356,0 ± 18,0	51,7 ± 8,3	43,8 ± 6,1	
		180	2,9 ± 0,2	372,0 ± 12,1	52,2 ± 7,0	39,5 ± 6,5	
		195	2,9 ± 0,2	370,0 ± 15,4	51,4 ± 4,6	41,5 ± 5,6	
		15	90	3,0 ± 0,2	360,0 ± 12,1	48,5 ± 6,0	38,6 ± 3,7
		180	2,8 ± 0,1	368,0 ± 15,4	52,1 ± 4,6	43,8 ± 7,0	
		195	3,0 ± 0,2	352,0 ± 12,3	46,4 ± 3,8	39,5 ± 4,7	
	30	90	3,1 ± 0,2	352,0 ± 16,3	46,4 ± 4,4	40,0 ± 0,5	
		180	2,8 ± 0,1	360,0 ± 16,2	51,4 ± 3,8	41,5 ± 5,5	
		195	3,1 ± 0,1	356,0 ± 11,1	48,5 ± 5,5	42,0 ± 5,0	
		–	–	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	–
		–	–	–	–	–	–

курса введения КПА-Са в дозах 3, 15 и 30 мг/кг, не выявлено каких-либо патологических изменений во внутренних органах подопытных животных, которые можно было бы расценить как проявление токсического действия препарата. Не обнаружено также признаков местнораздражающего действия вследствие длительного применения КПА-Са. Аналогичные результаты были получены и спустя 15 сут после окончания эксперимента с целью оценки возможного последствия препарата — патологических отклонений в структуре внутренних органов не обнаружено.

Ранее проведенными исследованиями [2] было установлено, что пантогам также не оказывает отрицательного воздействия на внутренние органы, сердечно-сосудистую систему и периферическую систему крови; не оказывает неблагоприятного влияния на основные показатели белкового, углеводного и липидного видов обмена веществ и не обладает местнораздражающим действием при введении внутрь.

Подобно пантогаму, КПА-Са также не обладает аллергизирующими, иммунотоксическими, тератогенными, эмбриотоксическими и мутагенными свойствами.

Учитывая сходную нейротропную активность (по результатам экспериментов, выполненных в нашей лаборатории) и примерно равные показатели острой токсичности при внутривенном и внутрибрюшинном введении, КПА-Са имеет более высокий терапевтический индекс (ТИ = 58,6), чем пантогам, ТИ которого равен 3,3. При этом КПА-Са значительно менее токсичен при приеме внутрь и, следовательно, более безопасен при возможном использовании в медицинской практике.

сен при возможном использовании в медицинской практике.

## ВЫВОДЫ

1. Кето-пантоиламинобутират кальция обладает низкой токсичностью при однократном введении и в отличие от пантогама менее токсичен при введении внутрь.

2. Кето-пантоиламинобутират кальция при длительном применении не проявляет токсических эффектов и не обладает местнораздражающим действием.

3. Кето-пантоиламинобутират кальция значительно превосходит по широте терапевтического действия пантогам — более чем в 17 раз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Ермолина, А. А. Кашникова, Ю. Б. Коваленко и др., *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), с. 53 – 57.
2. В. М. Копелевич, Т. Д. Мариева, В. И. Гунар и др., *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), с. 7 – 13.
3. О. И. Маслова, В. И. Шелковский, *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), с. 50 – 52.
4. А. П. Музыченко, *Пантогам: двадцатилетний опыт применения в психоневрологии*, Москва (1998), с. 14 – 22.
5. Патент РФ № 2045515 от 30.06.93 г.
6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Москва (2000).

Поступила 17.09.03

## TOXICOLOGICAL CHARACTERIZATION OF CALCIUM KETOPANTOYLAMINOBUYRATE

A. L. Karaev, G. S. Kozlova, T. N. Smirnova, and V. I. Gunar

State Research Institute of Vitamins, Nauchnyi proezd 14a, Moscow, 117820 Russia

The investigation of toxicity of calcium ketopantoylaminobutyrate (Ca-KPAB) showed that this newly synthesized compound belongs to the class of low-toxicity substances. The LD 50 of Ca-KPAB for oral administration is lower than that of pantogam. No toxicity manifestations and local irritant activity was observed upon chronic administration of Ca-KPAB. The therapeutic index of Ca-KPAB is more than 17 times that of pantogam.