

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 547.853.3:615.015

doi: 10.48612/agmu/2022.3.3.25.29

3.3.6. – Фармакология, клиническая фармакология
(фармацевтические науки)

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА

*Александра Александровна Цибизова, Андрей Вячеславович Самотруев, Айша Бент Салах Хмидет
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Аннотация. Цель: оценить острую токсичность производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он. **Материалы и методы.** Исследование проведено на 20 нелинейных крысах (самки) 2-месячного возраста, массой от 180 до 200 г. В эксперименте животные были разделены на две группы: крысы из контрольной группы получали внутрижелудочно эквивалентный объем дистиллированной воды; особи из опытной – внутрижелудочно изучаемое пиримидиновое соединение в дозе 2 000 мг/кг в виде суспензии. Наблюдение проводили за каждым животным отдельно: через 30 мин после введения, каждые 4 часа в первые сутки, далее ежедневно в течение 14 дней. Оценивали общее состояние животных, массу тела, состояние кожи и шерсти, дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы. После выведения из эксперимента у всех животных исследовали внутренние органы, оценивали гематологические (общий анализ крови и концентрация гемоглобина) и биохимические (общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевины) показатели. **Результаты.** При введении производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в дозе 2 000 мг/кг изменений кожного и шерстного покрова, а также слизистых оболочек в течение всего периода наблюдений не зафиксировано; в первые сутки наблюдалось снижение массы тела животных на 14 % ($p \leq 0,05$). При проведении макроскопического анализа внутренних органов (головной мозг, желудок, печень, почки) увеличения их массы, гиперемий и кровоизлияний не выявлено. Изменений со стороны гематологических и биохимических показателей не зарегистрировано. **Заключение.** При определении острой токсичности производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в лимит-тесте было установлено, что указанное соединение является мало токсичным и относится к 4 классу токсичности. Для исключения наличия органотоксичности данного соединения необходимо провести дальнейшие детальные исследования при длительном введении указанного пиримидинового производного.

Ключевые слова: производные пиримидинов, острая токсичность, органотоксичность

Для цитирования: Цибизова А. А., Самотруев А. В., Хмидет А. Б. С. Оценка токсических свойств производного пиримидина // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 3. С. 25–29. doi: 10.48612/agmu/2022.3.3.25.29.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

ASSESSMENT OF TOXIC PROPERTIES OF PYRIMIDINE DERIVATIVE

Aleksandra A. Tsibizova, Andrey V. Samotruev, Aysha B.S. Khmidet
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Objective: to assess the acute toxicity of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H)-oh. **Materials and methods.** The study was conducted on 20 non-linear rats (females) weighing from 180 to 200 g 2 months of age. In the experiment, the rats were divided into several groups: the control group received an intragastric equiojection of distilled water; the experimental group

* © Цибизова А.А., Самотруев А.В., Хмидет А.Б.С., 2022

received an intragastric pyrimidine compound at a dose of 2000 mg/kg in the form of a suspension. Observation was carried out for each animal separately: 30 minutes after administration; every 4 hours on the first day; then daily for 14 days. The general condition of the animals, body weight, skin and coat condition, respiratory, cardiovascular and nervous systems were assessed. After removal from the experiment, internal organs were examined in all animals, hematological (total blood count and hemoglobin concentration) and biochemical parameters (total protein, total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatinine, urea) were evaluated. **The results of the study.** With the introduction of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-oh at a dose of 2000 mg/ kg, there were no changes in the skin and coat, as well as mucous membranes during the entire observation period; there was a decrease in the body weight of animals on the first day by 14 % ($p \leq 0,05$); during macroscopic analysis of internal organs (brain, stomach liver, kidneys), there was no increase in their mass, hyperemia and hemorrhages; no changes in hematological and biochemical parameters were observed. **Conclusion.** Thus, in determining the acute toxicity of pyrimidine derivative 2-Methyl-3-(2-phenyl-2-oxoethyl)quinazolin-4(3H)-oh in the limit test, it was found that the specified compound is slightly toxic and belongs to the 4th class of toxicity. To exclude the presence of organotoxicity of this compound, it is necessary to conduct further detailed studies with prolonged administration of this pyrimidine derivative.

Keywords: pyrimidine derivatives, acute toxicity, organotoxicity

For citation: Tsibizova A. A., Samotruev A. V., Khmidet A. B. S. Assessment of toxic properties of pyrimidine derivative. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022. 3 (3): 25–29. doi: 10.48612/agmu/2022.3.3.25.29 (In Russ.).

Введение. В настоящее время особый интерес представляют производные пиримидина, которые часто используются в качестве основы для создания новых лекарственных препаратов. Установлено, что данные соединения, обладая широкой фармакологической активностью, применяются как терапевтические средства при различных заболеваниях [1, 2]. Доказано, что пиримидиновые соединения оказывают нейротропный, психотропный, спазмолитический, бронхолитический, противовоспалительный, иммунотропный, антиоксидантный и другие виды эффектов [3, 4]. Указанные вещества применяются в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в качестве противомикробных, противовирусных, противогрибковых, противопаразитарных средств [5, 6]. Несмотря на широкое применение пиримидиновых производных, некоторые из них могут оказывать и токсическое воздействие на организм, такие как противоопухолевые препараты, цитостатики и антиметаболиты [7]. В связи с этим обязательным является изучение токсических свойств всех химических соединений, которые рассматриваются как потенциальная основа для разработки лекарственных препаратов. Сегодня синтезирован ряд пиримидиновых производных и проводится оценка их фармакологической активности. Так, в предыдущих исследованиях установлены их иммунотропные и противомикробные свойства, однако их токсические свойства изучены недостаточно.

Цель: оценить острую токсичность производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 20 нелинейных крысах (самки) 2-месячного возраста, массой от 180 до 200 г. Все животные в течение 5 дней до эксперимента находились в своих клетках на стандартном режиме питания (ГОСТ Р 50258-92) при естественном освещении и температуре воздуха на уровне 18–20° С. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96).

Для оценки острой токсичности использовали лимит-тест, так как в предыдущих исследованиях были получены результаты, свидетельствующие о нетоксичности производных пиримидина со схожей химической формулой [2]. В эксперименте животные были разделены на две группы: крысы из контрольной группы получали внутривентрикулярно эквивалентный объем дистиллированной воды; особи из опытной – внутривентрикулярно изучаемое пиримидиновое соединение в дозе 2 000 мг/кг в виде суспензии. Перед введением вещества крыс лишали пищи на ночь, воду оставляли. Вес животного определяли натощак, после взвешивания рассчитывали дозу и вводили пиримидиновое производное. Далее наблюдение проводили за каждым животным отдельно: через 30 мин после введения, каждые 4 часа в первые сутки, далее ежедневно в течение 14 дней. Оценивали общее состояние животных, массу тела, состояние кожи и шерсти, дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы.

После выведения из эксперимента у всех животных исследовали внутренние органы, оценивали гематологические (общий анализ крови и концентрация гемоглобина) и биохимические (общий белок, общий билирубин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинин, мочевины) показатели. Подсчет количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов осуществляли с помощью камеры Горяева; уровень гемоглобина определяли с помощью гемоглобинометра «URIT-12 VET» («URIT Medical Electronic Group Co., Ltd», Китай). Биохимические показатели сыворотки крови устанавливали на биохимическом анализаторе полуавтоматического типа «Torus 1200 Dixon» («Диксион», Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета Excel и программного обеспечения BIOSTAT, с учетом критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми различия считали при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При введении производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в дозе 2 000 мг/кг изменений кожного и шерстного покрова, а также слизистых оболочек в течение всего периода эксперимента не наблюдалось. В первые сутки после введения изучаемого соединения было отмечено снижение двигательной активности и отказ от пищи, которые на 3 сутки нивелировались.

Введение производного пиримидина способствовало снижению массы тела животных в первые сутки на 14 % ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой животных; изменения массы тела в течение 14 дней не имели статистической значимости.

При проведении макроскопического анализа внутренних органов (головной мозг, желудок, печень, почки) увеличения их массы, гиперемии и кровоизлияний не было выявлено.

При определении гематологических показателей после введения пиримидинового производного в дозе 2 000 мг/кг изменений со стороны количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, а также уровня гемоглобина, по сравнению с контрольной группой животных, не было отмечено.

Введение производного пиримидина в дозе 2 000 мг/мл не привело к статистически значимым изменениям со стороны исследуемых биохимических показателей по отношению к контрольным животным.

Полученные результаты сопоставимы с итогами изучения острой токсичности пиримидиновых производных. Так, установлено, что производные дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина и 1-бензоилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидина наряду с выраженной анальгетической активностью являются нетоксичными веществами. Выявлено, что пиримидиновые соединения 3-[2-(1-нафтил)-2-оксоэтил]хиназолин-4(3H)-он и 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидин, обладая иммунотропной и противовоспалительной активностью, при однократном введении не оказывают токсического воздействия на организм животного [8, 9, 10, 11, 12].

Заключение. При определении острой токсичности производного пиримидина 2-Метил-3-(2-фенил-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он в лимит-тесте было установлено, что указанное соединение является мало токсичным и относится к 4 классу токсичности. Для исключения наличия органотоксичности данного соединения необходимо провести дальнейшие детальные исследования при длительном введении указанного пиримидинового производного.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

Funding source. The scientific article was performed within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation in terms of conducting research on the topic "Search and development of promising compounds with antibacterial activity among pyrimidine derivatives for the creation of drugs" 48.2-2021.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Abdellatif K. R., Bakr R. B. Pyrimidine and fused pyrimidine derivatives as promising protein kinase inhibitors for cancer treatment // *Medicinal Chemistry Research*. 2021. Vol. 30, no. 1. P. 31–49. doi:10.1007/s00044-020-02656-8.
2. Verma V., Joshi C. P., Agarwal A., Soni S., Kataria U. A review on pharmacological aspects of pyrimidine derivatives // *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020. Vol. 10, no. 5. P. 358–361. doi: 10.22270/jddt.v10i5.4295.
3. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application // *Journal of Molecular Structure*. 2021. Vol. 1230. P. 129833. doi: 10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129833.
4. Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2018. Vol. 37, no. 5. P. 290–306. doi: 10.1080/15257770.2018.1453076.
5. Самотруева М. А., Озеров А. А., Старикова А. А., Габитова Н. М., Мережкина Д. В., Цибизова А. А., Тюренков И. Н. Изучение антимикробной активности новых хиназолин-4(3h)-онов по отношению к *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* // *Фармация и фармакология*. 2021. Т. 9, № 4. С. 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329.
6. Цибизова А. А., Озеров А. А., Новиков М. С., Самотруева М. А., Ясенявская А. Л., Тюренков И. Н. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей // *Химико-фармацевтический журнал*. 2020. Т. 54, № 10. С. 26–29. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29.
7. Тюренков И. Н., Цибизова А. А., Самотруева М. А., Озеров А. А. Иммуотропные свойства карбонильного производного хиназолина // *Астраханский медицинский журнал*. 2017. Т. 12, № 2. С. 81–88.
8. Гейн В. Л., Прудникова А. Н., Курбатова А. А., Рудакова И. П. Анальгетическая активность и острая токсичность производных дигидротетразоло[1,5-а]пиримидина // *Химико-фармацевтический журнал*. 2021. Т. 55, № 3. С. 19–21. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-19-21.
9. Офицерова Е. С., Алексеева Л. Н., Шкляренко А. А., Яковлев И. П. Биологическая активность новых 6-[(1-нафтилметил)тио]-4-хлорпиразоло[3,4-d]пиримидинов // *Аспирантский вестник Поволжья*. 2020. № 1–2. С. 146–151. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151.
10. Куваева Е. В., Колесник Д. А., Левшукова П. О. Оценка противовоспалительной активности нового производного 1,6-дигидропиримидина // *Фармация*. 2021. Т. 70, № 4. С. 44–47. doi: 10.29296/25419218-2021-04-07.
11. Офицерова Е. С., Алексеева Л. Н., Шкляренко А. А., Яковлев И. П. Биологическая активность новых 1-бензилзамещенных-6-(метилтио)-4-хлор-1H-пиразоло [3, 4-d] пиримидинов // *Медицина*. 2020. Т. 8, № 3. С. 76–84.
12. Куваева, Е. В., Ладутько, Ю. М., Колесник, Д. А., Левшукова, П. О., Федорова, Е. В. Синтез и определение активности нового производного гидроксиксопиримидина – потенциального объекта для изготовления противовоспалительного геля // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022. Т. 6, № 1. С. 46–55.

References

1. Abdellatif K. R., Bakr R. B. Pyrimidine and fused pyrimidine derivatives as promising protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Medicinal Chemistry Research*. 2021; 30 (1): 31–49. doi: 10.1007/s00044-020-02656-8
2. Verma V., Joshi C. P., Agarwal A., Soni S., Kataria U. A review on pharmacological aspects of pyrimidine derivatives. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2020; 10 (5): 358–361. doi: 10.22270/jddt.v10i5.4295.
3. Zarenezhad E., Farjam M., Iraj A. Synthesis and biological activity of pyrimidines-containing hybrids: Focusing on pharmacological application. *Journal of Molecular Structure*. 2021; 1230: 129833. doi: 10.1016/J.MOLSTRUC.2020.129833.
4. Löffler M., Carrey E. A., Zameitat E. New perspectives on the roles of pyrimidines in the central nervous system. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2018; 37 (5): 290–306. doi: 10.1080/15257770.2018.1453076.
5. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Starikova A. A., Gabitova N. M., Merezhkina D. V., Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N. Study of antimicrobial activity of new quinazoline-4(3h)-ones in relation to *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pneumoniae*. *Farmatsiya i farmakologiya = Pharmacy and pharmacology*. 2021; 9 (4): 318–329. doi: 10.19163/2307-9266-2021-9-4-318-329 (In Russ.).
6. Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Novikov M. S., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N. Synthesis and immunotropic activity of new quinazoline derivatives in mice. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemical and Pharmaceutical Journal*. 2020; 54 (10): 26–29. doi: 10.30906/0023-1134-2020-54-10-26-29 (In Russ.).
7. Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Ozerov A. A. Immunotropic properties of the carbonyl derivative of quinazoline. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2017; 12 (2): 81–88. (In Russ.).
8. Geyn V. L., Prudnikova A. N., Kurbatova A. A., Rudakova I. P. Analgesic activity and acute toxicity of dihydrotetrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Chemico-pharmaceutical Journal*. 2021; 55 (3): 19–21. doi: 10.30906/0023-1134-2021-55-3-19-21 (In Russ.).
9. Ofitserova E. S., Alekseeva L. N., Shklyarenko A. A., Yakovlev I. P. Biological activity of new 6-[(1-naphthylmethyl)thio]-4-chloropyrazolo[3,4-d]pyrimidinov. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya = Postgraduate Bulletin of the Volga region*. 2020; (1-2): 146–151. doi: 10.17816/2072-2354.2020.20.1.146-151 (In Russ.).

10. Kuvaeva E. V., Kolesnik D. A., Levshukova P. O. Evaluation of the anti-inflammatory activity of a new derivative of 1,6-dihydropyrimidine. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2021; 70 (4): 44–47. doi: 10.29296/25419218-2021-04-07 (In Russ.).

11. Ofitserova E. S., Alekseeva L. N., Shklyarenko A. A., Yakovlev I. P. Biological activity of new 1-benzoyl-substituted-6-(methylthio)-4-chloro-1H-pyrazolo [3, 4-d] pyrimidines. *Medsina = Medicine*. 2020; 8 (3): 76–84. (In Russ.).

12. Kuvaeva, E. V., Ladutko, Yu. M., Kolesnik, D. A., Levshukova, P. O., Fedorova, E. V. Synthesis and determination of the activity of a new derivative of hydroxyoxopyrimidine—a potential object for the manufacture of anti-inflammatory gel. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022; 6 (1): 46–55 (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Цибизова, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

А.В. Самопруев, студент, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

А.Б.С. Хмидет, студентка, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: post@astgmu.ru.

Information about the authors

A.A. Tsibizova, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

A.V. Samotruev, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.

A.B.S. Khmidet, student, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: post@astgmu.ru.*

* Статья поступила в редакцию 24.06.2022; одобрена после рецензирования 13.10.2022; принята к публикации 21.10.2022.

The article was submitted 24.06.2022; approved after reviewing 13.10.2022; accepted for publication 21.10.2022.