

качестве плацебо получали растворитель в объеме 10 мл/кг. Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первых 6 часов после введения вещества. В последующий период состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней. Оценивали 14-суточную летальность, общее действие (поведение, общее состояние, возбудимость, спонтанная двигательная активность животных), мышечный тонус, нарушения позы и координации движений, реакцию на звуковые и болевые стимулы, роговичный рефлекс, состояние вегетативных функций (наличие пилоэрекции, птоза, экзофтальмии, нарушений дефекации и диуреза), определяли динамику массы тела при ежедневном взвешивании, проводили тесты на нейротоксичность, гематологический анализ крови на 15-сутки (содержание эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов), макроскопическое исследование внутренних органов при вскрытии животных, подвергнутых эвтаназии.

Установлено, что соединение N-1 при однократном введении внутрь в дозах до 3000 мг/кг, превышающих до 250 раз эквивалентные дозы для человека, не вызывает обнаружимых токсических эффектов у мышей. При дозе 6000 мг/кг у мышей развивались явления гиподинамии и гипокинезии, исчезающие в течение 3-7 часов после введения. Гибели животных, нарушений весового прироста, изменений гематологических показателей, вегетативного статуса и признаков нейротоксичности не обнаруживалось в течение последующих 14 дней наблюдения. Учитывая полученные данные, максимально переносимая доза (МПД) соединения N-1 при введении внутрь для мышей может быть принята равной 6000 мг/кг, что позволяет отнести соединение N-1 к практически нетоксичным веществам (4-класс опасности).

ОБЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ И ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ N-(3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-2-ГИДРОКСИФЕНИЛ)АЦЕТАМИДА ДЛЯ КРЫС

Фроленков К.А.¹, Дубовик Б.В.²

¹РУП «Белмедпрепараты», Минск, Беларусь

²Беларусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

В скрининговых исследованиях было показано, что N-ацильные производные 2-амино-4,6-ди-трет-бутилфенола обладают выраженными антигерпетическими свойствами (Е.И. Бореко, О.И. Шадыро и соавт.). Наиболее перспективным для дальнейшего изучения среди соединений этого класса является N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид, который эффективен в опытах на клеточных культурах *in vitro* и на мо-

дели герпетического поражения кожи в опытах на мышах (Е.И. Бореко, О.И. Шадыро и соавт.).

Цель настоящей работы являлось изучение общего действия, острой токсичности и переносимости N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)-ацетамида (соединение N-1) в экспериментах на крысах в соответствии с требованиями, предъявляемыми к доклиническому испытанию новых лекарственных средств.

Эксперименты проведены на 40 крысах Вистар, массой 110-130 г (самцы) и 100-120 г (самки), содержащихся на стандартном пищевом рационе. Перед опытом животные взвешивались и методом случайного выбора распределялись на группы, включающие по 5 особей каждого пола. Соединение N-1 вводили интрагастрально в дозах 1000, 1000 и 3000 мг/кг, составляющих соответственно 50, 167 и 500 мг/кг для человека в расчете на единицу поверхности тела.

Наблюдения за животными проводили в течение 14 суток с регистрацией выживаемости, общего неврологического статуса (по Irvin) и весового прироста. Нейротоксичность оценивали по состоянию простых и сложных моторных рефлексов, изменению двигательной активности, абдоминальному тону, состоянию мышечной силы (хватательному рефлексу), наличию каталептоидных явлений, пилоэрекции, гипотермии, состоянию дыхания, наличию мидриаза или миоза, рефлексу испуга, реакции на фиксацию, состоянию диуреза, дефекации, саливации. По окончании 2-недельного наблюдения исследовали гематологические показатели – содержание эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в периферической крови, оценивали состояние диуреза, проводили гексеналовый тест на обезвреживающую функцию печени. На 16-е сутки животных забивали эфирным наркозом и подвергали аутопсии с целью патологоанатомического исследования внутренних органов.

Установлено, что соединение N-1 оказывает незначительное седативное действие, начиная с дозы 3000 мг/кг. Эта реакция проявляется снижением спонтанной двигательной активности и исследовательского поведения на протяжении 3-7 часов после введения вещества. В дальнейшем на протяжении 14 суток наблюдения изменений поведения, неврологического статуса и состояния вегетативных функций у подопытных крыс не было выявлено. Во всех испытанных дозах однократное введение соединения N-1 не оказывало существенного влияния на жизнедеятельность животных. При 2-недельном наблюдении у подопытных крыс отмечался нормальный весовой прирост, не выявлено признаков нейротоксичности по моторно-координационному тесту, существенных изменений гематологических показателей, не отмечено отклонений в состоя-

нии печени, судя по гексеналовой пробе. На аутопсии животных, забитых в конце наблюдения эфирным наркозом, не найдено патологоанатомических признаков токсичности вещества. N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид относится к веществам 4 класса опасности при введении внутрь (ГОСТ 12.1.007-76 "Вредные вещества").

Обобщая результаты исследований общего действия изучаемого соединения в опытах на грызунах следует заключить, что N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид – практически безопасное и хорошо переносимое вещество при введении внутрь. Незначительные признаки токсического действия соединения у мышей (преходящая гипокинезия) отмечаются при дозе 6000 мг/кг. У крыс аналогичные явления отмечены при дозе 3000 мг/кг. Летальных исходов в обоих случаях не наблюдалось. Через 14 дней наблюдения у животных, получивших N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамид в дозах до 6000 мг/кг (мыши) и 3000 мг/кг (крысы), не выявлено нарушений поведения, моторно-координационных дисфункций, отклонений в составе крови, показателей гексеналовой пробы, характеризующих гепатотоксичность, не отмечалось патоморфологических признаков повреждения внутренних органов.

Учитывая, что потенциальная терапевтическая доза для человека при накожном применении ниже испытанных доз больше, чем в 1000 раз, реального риска системного токсического действия N-(3,5-ди-трет-бутил-2-гидроксифенил)ацетамида при наружном применении не существует.

ВЛИЯНИЕ БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ СЕНСИБИЛИЗАТОРОВ НА ФОТООКСИЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ

Хлудеев И.И.¹, Пашковская И.Д.², Зорин В.П.¹

¹Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

²РНПЦ неврологии и нейрохирургии, Минск, Беларусь

В основе метода фотодинамической терапии (ФДТ) лежит сочетанное действие фотосенсибилизаторов (ФС) и видимого света. При поглощении квантов света молекулы ФС переходят в возбужденное состояние и могут в ходе фотохимических реакций генерировать активные формы кислорода (АФК), способные повреждать различные типы биомолекул. Основными механизмами реализации лечебного эффекта ФДТ считаются фотодинамическое повреждение клеток и васкулярной системы патологических тканей [1]. Однако в ходе ФДТ воздействию АФК подвергаются