

## РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО СИНТЕТИЧЕСКОГО БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА «4-АММОНИЙ ПИРИДИН ТЕТРАХЛОРПАЛЛАДИТ»

Полухова Ш.М., Ганиев Г.М., Гараев Г.Ш., Гасанов Х.И.

*Азербайджанский медицинский университет, научно-исследовательский центр,  
кафедра фармакологии, Баку  
e-mail: mic\_atu@mail.ru*

Химиотерапевтические средства в комплексе с хирургическими операциями широко используются для лечения онкологических больных. Несмотря на то, что арсенал этих препаратов широко представлен, все эти препараты обладают высокой токсичностью.

Результаты цитогенетических исследований, проводимых на семенах пшеницы безостая – 1 показали, что 0,01; 0,02 и 0,05 % растворы исследуемого вещества не обладают цитотоксичностью, и лишь в разведении 0,1 % обнаруживает слабое цитотоксическое действие.

Методом биотеста было выявлено, что при внутрибрюшинном введении белым мышам 1 мл раствора 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита исследуемое вещество обнаруживает высокую токсичность, которая усиливается со времени, начиная с момента введения, и зависит от концентрации введенного раствора.

Ключевые слова: 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита, цитотоксичность

На сегодняшний день количество онкологических больных остается на очень высоком уровне и несмотря на значительные достижения в этой области летальность при данной патологии все еще очень высока [1]. В настоящее время химиотерапия наряду с хирургическими вмешательствами имеет большое значение в лечении этой категории больных. Химиотерапевтические средства стимулируют апоптоз раковых клеток, уменьшая при этом размер раковой опухоли и снижая вероятность образования метастазов, в некоторой степени предупреждают их трансформацию [2].

В настоящее время для проведения химиотерапии существует огромное количество лекарственных препаратов. Несмотря на то, что эти препараты с успехом применяются в онкологии, они обладают рядом нежелательных эффектов, в том числе эти вещества, усиливая эндогенную интоксикацию, приводят к функциональной недостаточности жизненно важных органов. Поэтому существует необходимость синтеза новых веществ с менее выраженной токсичностью.

С этой позиции представляет интерес для исследования синтезированное в отделе «Синтез биологически активных веществ» научно-исследовательского центра Азербайджанского медицинского университета доктором химических наук Х.И. Гасановым новое соединение «4-аммоний пиридин тетрахлорпалладит», содержащее в своем составе тяжелые металлы.

### Материалы и методы исследований

4-аммоний пиридин тетрахлорпалладит – порошок, хорошо растворим в воде и физиологическом растворе.

Токсичность 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита определяли методом описанной в литературе [3]. Эксперименты ставились на 36 белых мышах, которым предварительно для блокады ретикуло-эндотелиальной системы в хвостовую вену вводили 2 мл туши. На следующий день животным внутрибрюшинно инъецировали 1 мл физиологического раствора 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита и в течение 24 часов оценивали реакции поведения по

5 бальной системе. Затем, после выявления степени токсичности методом [4] определяли максимальную выносливость (LD0), среднюю (LD50) и полную (LD100) летальную дозу исследуемого вещества. На основании полученных результатов по шкале Сидорова определяли терапевтические и токсические дозы.

Цитогенетическую токсичность определяли методом [5], и выявляли действие определенных доз на белковый и липидный обмен. С этой целью эксперименты ставились на кроликах рода шиншилла.

Полученные количественные показатели обрабатывались электронными таблицами EXCEL [6].

### Результаты исследований

1. Результаты цитогенетических исследований: семена пшеницы сорта безостая-1 (в количестве 50 штук) смачивались в течение 12 часов в физиологическом растворе 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита, которые после промывания водой переводились в термостат и выращивались. Молодые отростки проросших корешков семян отрезались с концов приблизительно на 1,5 см и фиксировались в фиксаторе карнуа. Обследовались соответствующим образом полученные препараты семян смоченных в 0,01; 0,02; 0,05 и 0,1 % растворах 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита. Результаты исследований показали, что семена, смоченные в 0,01 и 0,02 % растворах исследуемого вещества, не отличались от контрольных образцов по способности прорасти, по росту и развитию. Семена, смоченные в 0,05 % растворе вещества, несмотря на то, что проросли нормально, по темпам роста и митотической активности уступали контрольным образцам.

Семена, смоченные в 0,1 % растворе, в основном пустили корни, но по темпу прорастания они несколько уступали контрольным образцам. Серьезных нарушений митоза в кончиках корней не обнаружено. Небольшие фрагменты изменений были выявлены лишь в периоде анафаза-телефаза, а митотическая фаза несколько уступала контрольным образцам.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что 0,01; 0,02 и 0,05 % растворы 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита не обладают цитотоксичностью, и лишь в разведении 0,1 % обнаруживает слабое цитотоксическое действие.

2. Определение токсичности методом биотеста.

Эксперименты проводились на белых мышах состоящих в трех группах по 12 штук в каждой. Животным 1-й группы внутрибрюшинно вводили по 1 мл 0,01 %, 2-й группы – 0,1 %, 3-й группы – 0,5 % раствора 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита.

В течение первого часа у 58 % животных входящих в первую группу отмечалось относительное снижение двигательной активности, соответственно минимальный предел токсичности оценивался в 0 баллов, а максимальный – в 1 балл. На 3-й час эксперимента токсичность проявлялась более выражено. Так, она только у одного животного (8 %) оценивалась в 0 баллов. У 58 % животных двигательная активность в этот период была относительно сниженной, у 34 % же заметно замедленной. Поэтому токсичность препарата оценивалась в 2 балла.

На 6-й час эксперимента в сравнение с 3-м часом вследствие усиления токсичности у всех животных изменения реакция поведения проявлялись более выражено. У 42 % животных двигательная активность была относительно сниженной, у 25 % замедленной, у 33 % же мышей двигательной активности не наблюдалось. В связи с этим и минимальная и максимальная токсичность в сравнении результатами 3-го часа оценивалась более высоко – 1-3 балла.

В течение 24 часа эксперимента у 33 % животных двигательная активность снизилась, у 25 % замедлилась, у 33 % – исчезла. Один из экспериментальных животных умер (8%) к концу наблюдений и поэтому этой серии присуждалось 4 балла.

Второй группе животных внутрибрюшинно вводили по 1 мл 0,1 % раствора исследуемого вещества, через 1 час у 16 % животных наблюдались симптомы характерные для токсикоза. Из них у 58 % двигательная активность относительно сни-

зилась, у 25 % – замедлилась. Поэтому токсичность оценивалась: минимальная – 0 баллов, максимальная – 2 балла. На 3-й час эксперимента относительное снижение двигательной активности наблюдалась у 50 %, замедление у 25 %, полное обездвиженность у 25 % животных. Количественная характеристика новой токсичности оценивалась в 1-3 баллов.

На 6-й час токсичность проявляла себя более выражено. У 33 % экспериментальных животных двигательная активность относительно снизилась, у 25 % замедлилась и столько же животных полностью обездвижилось. Летальность составила 8 %. В результате токсичность была оценена в 4 балла.

В течение 24 часа эксперимента наблюдались еще более выраженные симптомы интоксикации, так у 8 % животных двигательная активность относительно снизилась, у 42 % замедлилась, 25 % исчезла, 25 % животных умерли. Новая токсичность оценивалась в 1-5 баллов.

Таким образом, 0,1 % раствор 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита обладает более высокой токсичностью, нежели 0,01 % раствор. На 24 час эксперимента это свойство проявляется наиболее выражено. Токсичность оценена в 1-5 баллов.

У животных, которым внутрибрюшинно вводили 0,5 % раствор 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита, токсикоз развивался более стремительно. На первый час эксперимента лишь у небольшого количества (8 %) белых мышей были обнаружены патологические изменения двигательной активности. У остальных 58 % подвижность относительно снизилась, у 33% замедлилась. Таким образом, токсикоз определялся в пределах 0-2 баллов.

На 3-й час эксперимента изменения, происходящие в двигательной активности в определенной выраженности, проявлялась у всех подопытных животных. У 33 % – двигательная активность снизилась, у столько же замедлилась, у 17 % полностью отсутствовала, у 8 % наблюдалась состояние, при котором наблюдалось абсолютное отсутствие каких либо реакций. Таким образом, токсикоз оценивался 1-4 балла. Как видно

из представленных наблюдений в сравнение с первым часом токсичность возросла в значительной степени.

На 6-й час токсикоз обострился еще более, у 8 % экспериментальных животных двигательная активность относительно снизилась, 33 % замедлилась, 25 % полностью отсутствовала, у столько же наблюдалось агональное состояние, 8 % животных умерли. Таким образом, в отличие от 3-го часа наблюдений токсикоз оценивался более высоко, в 1-5 баллов.

В течение 24 часа эксперимента среди наблюдаемых экспериментальных животных у 27 % двигательная активность замедлилась, столько же мышей обездвижилось. У 18% животных наблюдалась агония, 27 % умерли. Таким образом, при внутрибрюшинном введении 0,5 % раствора 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита, через 24 часа токсичность выражена наиболее сильно и оценивается 2-5 баллов.

Из вышеизложенного видно, что при внутрибрюшинном введении подопытным животным 1 мл раствора 4-аммоний пиридин тетрахлорпалладита выясняется, что он обладает высокой токсичностью. Эта высокая токсичность усиливается со времени, начиная с момента введения и зависит от концентрации введенного раствора.

### Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001. – М., 2003. – 135 с.
2. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Химиотерапия гормонорезистентного рака предстательной железы / Урология. – 2005. – №4. – С. 20–23.
3. Недошвина Р.В. Изучение токсичности крови обожженных собак методом биотестирования в мышцах с блокорванной РЕС // Патолог. физиол. – 1972. – №2. – С. 39–42.
4. Першин Г.И. Методы экспериментальной химиотерапии. – М.: Медицина, 1971. – 200 с.
5. Рапорт И.А. Особенности и механизм действия супермутагенов // В кн.: Супермутагены. – М.: Наука, 1966. – С. 9–23.
6. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 352 с.

---

**RESULTS OF PHARMACOLOGICAL RESEARCHES  
OF NEW SYNTHETIC BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE  
4-AMMONIUM PYRIDINE TETRACHLOR PALLADIUM**

**Poluchova S.M., Ganiyev M.M., Garayev G.S., Gasanov C.I.**

*Azerbaijan Medical University, Scientific-Investigation Center,*

*Department of Pharmacology, Baku*

*e-mail: [mic\\_amu@mail.ru](mailto:mic_amu@mail.ru)*

The chemiotherapeutical drugs use very widely, but have many side effects such as toxicity. Modern oncological practice has necessities new drugs with low toxicity. In Sciency-Investigation Center of AMU was synthesesed new substance as named as 4-ammonium pyridine tetrachlor palladium.

Our researches has shown 4-ammonium pyridine tetrachlor palladium in 0,01; 0,02 and 0,05 % solution has not cytotoxicity, but 0,1% solution has low cytotoxic action.

Was administrated toxicity by biotest (method of Nedoshvina R.B., method Pershin G.I.), and has shown that 1ml of 4-ammonium pyridine tetrachlor palladium solution in intraabdominal administration lead to high toxicity. And toxicity depend on latent period and concentration of solution.

Keywords: 4-ammonium pyridine tetrachlor, cytotoxicity