

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА С АНТИТРОМБОГЕННЫМИ СВОЙСТВАМИ

А.А. Спасов^{1,2}, А.Ф. Кучерявенко¹,
Д.В. Мальцев^{1,2}, М.В. Мирошников¹,
В.С. Сиротенко¹, К.Т. Султанова¹,
К.А. Гайдукова¹, М.О. Скрипка¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 400131, г. Волгоград, Российская Федерация

²Государственное бюджетное учреждение Волгоградский медицинский научный центр 400131, г. Волгоград, Российская Федерация

В настоящем исследовании представлены результаты изучения токсикологического профиля новой фармацевтической субстанции (ФС) РУ-891 с антитромбогенными свойствами. Были определены границы минимальной токсической дозы ($ТД_{мин}$) для ФС РУ-891 при пероральном введении: $230 \text{ мг/кг} < ТД_{мин} \leq 460 \text{ мг/кг}$. В опытах по изучению острой токсичности соединения РУ-891 были установлены характер и выраженность его повреждающего действия на организм экспериментальных животных и произведена оценка безопасности его действия. При изучении токсического действия тестируемого образца определены переносимые и токсические дозы ФС РУ-891, выявлены наиболее чувствительные к изучаемому препарату органы и системы организма.

Ключевые слова: фармацевтическая субстанция РУ-891, острая токсичность, антитромбогенные свойства.

Цит: А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко, Д.В. Мальцев, М.В. Мирошников, В.С. Сиротенко, К.Т. Султанова, К.А. Гайдукова, М.О. Скрипка. Оценка острой токсичности нового производного бензимидазола с антитромбогенными свойствами. Токсикологический вестник. 2021; 1:52-57.

Введение. Ключевая роль в патогенезе ишемической болезни сердца, инсульта, осложненный сахарного диабета и других нарушений кровоснабжения органов и тканей отводится тромбообразованию [1]. С целью снижения риска развития и осложнений таких патологий используют различные методы и препараты, уменьшающие повышенную функциональную активность тромбоцитов, так как именно агрегация последних выполняет первостепенную роль в начальных, пусковых механизмах свертывания крови [2,3]. Таким образом, антитром-

боцитарная терапия способна уменьшать риск развития тромбозов и предотвращать острую коронарную смерть. К сожалению, современные антиагрегантные средства не всегда удовлетворяют предъявляемым к ним требованиям, в виду наличия побочных эффектов в виде кровотечений, гастропатий и др.

Химический класс замещенных гетероциклических азотосодержащих соединений считается перспективным для создания на его основе новых препаратов, о чем свидетельствует широкий спектр проявляемой биологической активности

Спасов Александр Алексеевич (Spasov Aleksandr Alekseyevich), доктор медицинских наук, профессор, Академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, aspasov@mail.ru;

Кучерявенко Аида Фатиховна (Kucheryavenko Aida Fatikhovna), доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, aidakucheryavenko@yandex.ru;

Мальцев Дмитрий Васильевич (Maltsev Dmitriy Vasil'yevich), кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, научный сотрудник ГБУ ВМНЦ, maltsevdmityy@rambler.ru;

Мирошников Михаил Владимирович (Miroshnikov Mikhail Vladimirovich), кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, mihailmiroshnikov@mail.ru;

Сиротенко Виктор Сергеевич (Sirotenko Viktor Sergeevich), кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, sirotenko.viktor@yandex.ru;

Султанова Кира Тимуровна (Sultanova Kira Timurovna), ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, sultanova.pharma@gmail.com;

Гайдукова Ксения Андреевна (Gaidukova Ksenia Andreevna), кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, ksenijagajdukva@rambler.ru;

Скрипка Мария Олеговна (Skripka Maria Olegovna), аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики ВолГМУ, rete.mirabile.renis@gmail.com

[4,5,6,7,8]. В ранее проведенных исследованиях, установлена способность нового производного бензимидазола -соединения РУ-891 снижать тромбогенный потенциал крови [9,10]. Данные результаты позволяют сделать заключение о высокой эффективности нового производного бензимидазола и о необходимости дальнейшего углубленного изучения спектра его активности, а также возможных токсических эффектов [11,12]. При детальном изучении механизма антиагрегантного действия данного соединения было показано в разной степени выраженное влияние на пуриновые рецепторы тромбоцитов, рецепторы к коллагену, адреналину, тромбину, тромбоксану А₂ и др. Действие соединения РУ-891 на различные рецепторы тромбоцитов обуславливает высокую вероятность вовлеченности центральной нервной системы, а именно влияние на регуляцию физиологических и поведенческих процессов, что влечет за собой необходимость изучения функционально-поведенческого статуса животных, нейросоматического и психотропного эффектов. Поэтому в рамках дальнейшего изучения и определения широты терапевтического диапазона соединения РУ-891. Используемая модификация метода S. Irwin [5] позволяет изучить влияние фармацевтической субстанции на общеклиническое состояние животных, в то же время и оценить ее нейротоксический потенциал в диапазоне от среднеэффективной (ED₅₀) до сублетальной (LD₅₀) дозы.

Цель работы - изучить острую токсичность соединения РУ-891 на двух видах животных и определить переносимые, токсические и летальную дозы, с целью выявления причин наступления гибели животных с анализом клинической картины интоксикации.

Материалы и методы исследования. Изучение острой токсичности соединения РУ-891 проводили на половозрелых мышах, массой от 18 до 22 г и крысах, массой 200-220 г обоего пола, в количестве 168 и 120 особей соответственно. Все процедуры с животными в исследовании проведены в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997), а также требований Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г по охране животных, используемых в научных целях.

Экспериментальное исследование одобрено Региональным Исследовательским Этическим Комитетом Волгоградской области (регистра-

ционный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (ОНРП)) протокол №2032-2017 от 26.06.2017г.

При изучении острой токсичности тестируемый образец РУ-891 растворяли в дистиллированной воде и вводили мышам и крысам перорально (атравматичным металлическим зондом) в дозах – 250; 500; 1000; 1500; 3000; 5000 мг/кг. Контрольной группе животных вводился растворитель (вода дистиллированная). Объем вводимых образцов был рассчитан индивидуально для каждой особи, исходя из массы ее тела – 0,1 мл на 100 г живого веса.

После введения соединения РУ-891 за животными было установлено наблюдение для регистрации смертности и токсических признаков в течение 14 дней исследования: в первые сутки в течение 6 часов после введения вещества регистрировали сроки развития интоксикации и гибель животных, в последующие дни - 2 раза в день (утром и вечером). Фиксировали общее состояние животных - состояние шерстного покрова; слизистых оболочек; подвижность, реакцию на тактильные, болевые, звуковые раздражители, потребление корма, воды, изменение массы тела характеризующие токсическое действие; производили оценку негативного влияния на неврологический статус: наличие тремора, судорожного синдрома, изменение подвижности, двигательной активности, стереотипного поведения и седации. На 15 день все животные были подвержены эвтаназии. После гибели животных в результате токсического действия соединения РУ-891 или после эвтаназии проводилось вскрытие животного, с последующим макроскопическим изучением места введения препарата и внутренних органов.

Статистическая обработка полученных данных производилась с применением критерия Краскелла-Уоллиса и посттестом Даннета в программе GraphPad Prism v.5.0. По результатам гибели животных рассчитана величина ЛД₅₀, исследуемого соединения РУ-891 по методу Литчфилда и Уилкоксона, с использованием регрессионной статистики (Microsoft Excel).

Результаты и обсуждение. При изучении острой токсичности на мышах были созданы опытные и контрольная группы животных. Контрольная группа мышей служила группой сравнения с мышами опытных групп по общему состоянию и спонтанной подвижности в период 2-х недельных наблюдений. В группе мышей, получавших соединение РУ-891 в дозе 250 мг/кг, в отличие от группы контрольных животных, отмечали тенденцию снижения реакции на болевые и тактильные раздражители в течение 3-х часов после введения вещества у самцов и в течение 1 часа у самок. Через 5-6 часов состояние мышей восстанавливалось и в последующие дни наблю-

дения общее состояние и поведение мышей не отличалось от контрольной группы (табл. 1).

В опытных группах мышей, получавших соединение РУ-891 в дозе 500 мг/кг, состояние мышей характеризовалось настороженностью, пугливостью. Через 1 час после введения вещества отмечали снижение реакции на болевые и тактильные раздражители, снижение спонтанной подвижности, седацию. Через 24 часа общее состояние мышей восстанавливалось и не отличалось от контрольной группы (табл. 1). Отдаленную гибель отмечали у одной мыши-самки на 9 сутки после введения вещества.

В группе мышей-самцов, получавших соединение РУ-891 в дозе 1000 мг/кг отмечали снижение реакции на болевые и тактильные раздражители, спонтанной подвижности, седацию. Гибель 2-х самок отмечена через 2 дня после введения тестируемого образца. В последующие дни состояние выживших мышей не отличалось от контрольной группы, однако на 6 сутки отмечена гибель 1 самца. При увеличении дозы тестируемого образца РУ-891 до 1500 мг/кг у самцов и самок выявляли снижение спонтанной подвижности, признаки седации и уменьшение реакции на болевые и тактильные раздражители в течение 2-4 часов после введения. Отмечена гибель 3 особей в опытных группах самцов и самок через 4 часа после введения соединения РУ-891.

В последующие дни наблюдения общее состояние выживших мышей не отличалось от контрольной группы, отсроченной гибели не выявлено (табл. 1). При введении соединения РУ-891 в дозе 3000 мг/кг у самцов и самок отмечали более длительное снижение спонтанной подвижности, признаки седации, уменьшение реакции

на болевые и тактильные раздражители, увеличение частоты дыхания. Наблюдалась гибель 4 особей в опытных группах самцов и самок через 4 часа после введения вещества. В последующие дни наблюдения у выживших животных общее состояние не отличалось от контрольной группы, отсроченной гибели не выявлено (табл. 1). При введении соединения РУ-891 в дозе 5000 мг/кг у самцов и самок отмечали аналогичные признаки интоксикации, состояние усугублялось, токсическое действие было более длительным. Отмечалась 100% гибель мышей в группах самцов и самок в период от 1 до 5 часов после внутрижелудочного введения соединения РУ-891 (табл.1)

При некропсии группы мышей, получавших соединение РУ-891 в дозах 250-500 мг/кг не наблюдалось видимых морфологических изменений на поверхности внутренних органов и их анатомического рисунка. У мышей-самок, погибших после 1-х суток после введения соединения РУ-891, ткань легкого неравномерной плотности с участками бледно-розового цвета и точечными кровоизлияниями по всей поверхности.

У мышей, погибших в 1 сутки, получавших соединение РУ-891 в дозе 1000 мг/кг, выявлены петехиальные кровоизлияния по всей поверхности ткани легкого, повышенное кровенаполнение сосудов головного мозга, обесцвечивание печени до светло-коричневого цвета. У мышей, погибших на 9 сутки после введения соединения РУ-891, ткань легкого неравномерной плотности с участками бледно-розового цвета и точечными кровоизлияниями по всей поверхности. В группах мышей получавших соединение РУ-891 в дозах 1500 – 3000 мг/кг погибших в течение первых

Таблица 1

Динамика гибели мышей при внутрижелудочном введении соединения РУ-891*

N п/п	Испытуемые дозы препарата	Количество погибших особей (%) от общего количества мышей в группе			
		Самцы		Самки	
		1 сутки	14 сутки	1 сутки	14 сутки
1	250 мг/кг	0	0	0	0
2	500 мг/кг	0	0	0	16,6
3	1000 мг/кг	0	16,6	33,3	33,3
4	1500 мг/кг	50	50	50	50
5	3000 мг/кг	66,6	66,6	66,6	66,6
6	5000 мг/кг	100	100	100	100

*Примечание: группы контрольных животных в таблицу не внесены.

суток отмечали изменение цвета легких до бледно-розового цвета с точечными кровоизлияниями (петехиями) по всей поверхности ткани легкого. При макроскопическом исследовании мышей на 15 сутки эксперимента выявлены точечные кровоизлияния по всей поверхности ткани легкого и обесцвечивание печени до светло-коричневого цвета. В пищеводе и желудке складчатость слизистой оболочки сохранена, признаков раздражения или отека на слизистой желудка не зарегистрировано, кашицеобразное содержимое желудка, свидетельствует об обычном потреблении корма и воды аналогично мышам контрольной группы. В группах мышей, получавших тестируемый образец РУ-891 в дозе 5000 мг/кг и погибших в течение первых суток, наблюдали повышенное кровенаполнение сосудов головного мозга, ткань легкого неравномерной плотности от светло-розового до темно-розового цвета у разных особей, с многочисленными точечными кровоизлияниями. Отмечено обесцвечивание печени до светло-коричневого цвета у всех мышей.

По результатам гибели мышей рассчитаны величины LD_{50} исследуемого соединения РУ-891 по методу Литчфилда и Уилкоксона. Величина острой токсичности соединения РУ-891 через 14 суток после однократного внутрижелудочного введения мышам с указанием стандартной ошибки представлена в таблице 2.

В группах опытных крыс, получавших соединения РУ-891 в дозах 250-1000 мг/кг, в течение 3-х часов после введения тестируемого образца наблюдали снижение двигательной активности и незначительное снижение реакции на болевые, тактильные и слуховые раздражители. В последующие дни наблюдения общее состояние и поведение крыс не отличалось от контрольной группы. Гибели в первые сутки и в последующие дни наблюдения не выявлено. В группе опытных крыс, получавших соединения РУ-891 в дозе 1500 мг/кг у самцов и самок через 30 минут после введения исследуемого со-

единения наблюдали повышение частоты дыхания, незначительное снижение реакции на болевые, тактильные и слуховые раздражители. В течение 2-х часов у самок и в течение 3-х часов у самцов снижение двигательной активности. В последующие дни наблюдения общее состояние и поведение крыс не отличалось от контрольной группы. Гибели в первые сутки и в последующие дни наблюдения не выявлено. В группе опытных крыс, которым соединение РУ-891 вводилось в дозе 2000 мг/кг отмечали повышение частоты дыхания и снижение реакций на болевые и тактильные раздражители в течение 2 часов после введения, в течение 4 часов отсутствие локомоций. Гибели в первые сутки и в последующие дни наблюдения не выявлено. При увеличении вводимой дозы соединения РУ-891 до 5000 мг/кг отмечали признаки седации, отсутствие локомоций, увеличение частоты дыхания, снижение реакций на болевые, тактильные и слуховые раздражители. У самцов признаки токсического действия соединения РУ-891 были более выражены. В 1 сутки через 5-6 часов после введения соединения РУ-891 отмечена гибель 2 самцов. В группе самок гибели в 1 сутки эксперимента не зафиксировано. В последующие дни наблюдения общее состояние и поведение крыс не отличалось от контрольной группы, отдаленной гибели в группе самцов не выявлено, в группе крыс самок зафиксирована гибель 1 самки на 4 сутки эксперимента (табл. 3).

После эвтаназии на 15 сутки эксперимента производилось патоморфологическое исследование внутренних органов крыс. На 15 сутки после введения соединения РУ-891 в дозах 250-1500 мг/кг не наблюдалось видимых морфологических изменений на поверхности внутренних органов и их анатомического рисунка. У крыс, получавших соединения РУ-891 в дозе 2000 мг/кг, головной мозг содержит темно-красный экссудат, кровенаполнение сосудов головного мозга обычное. В легких патологические образования отсутствовали.

Таблица 2

Показатели острой токсичности соединения РУ-891 через 14 суток после однократного внутрижелудочного введения мышам

Пол животных	LD_{50} (мг/кг)
Мыши самцы	1749,14 2117,88±1444,61
Мыши самки	1407,71 1762,92±1124,06

Статистическая обработка данных проводилась по методу Литчфилда и Уилкоксона

Таблица 3

Результаты гибели крыс после введения соединения РУ-891 внутрижелудочно*

N п/п	Испытуемые дозы препарата, мг/кг	Количество погибших особей (%) от общего количества крыс в группе			
		Самцы		Самки	
		1 сутки	14 сутки	1 сутки	14 сутки
1	250	0	0	0	0
2	500	0	0	0	0
3	1000	0	0	0	0
4	1500	0	0	0	0
5	3000	0	0	0	0
6	5000	40	40	0	20

*Примечание: группы контрольных животных в таблицу не внесены.

Таблица 4

Показатели острой токсичности соединения РУ-891 через 14 суток после однократного внутрижелудочного введения крысам

Исследуемые группы	Величина ЛД ₅₀ Соединение РУ-891, мг/кг
Крысы-самцы	> 5000
Крысы-самки	> 5000

ют, ткань легкого равномерной плотности у разных особей от розового до красно-серого цвета. Печень обесцвечена до светло-коричневого цвета, на периферии более светлая. В группах крыс, получавших соединение РУ-891 в дозе 5000 мг/кг, головной мозг содержит темно-красный экссудат, кровенаполнение сосудов головного мозга обычное. Легкие без патологических образований, равномерной плотности, бледно-розового цвета, с мелкоточечными кровоизлияниями. Не наблюдалось изменений со стороны ЖКТ и мочевыделительной системы. Таким образом, при наблюдении за крысами опытных групп, получавших соединение РУ-891 внутрижелудочно в токсических дозах от 1000, 2000 и 5000 мг/кг, выявлена характерная патоморфология интоксикации: появление темно-красного экссудата в головном мозге, легкие неравномерно окраше-

ны (от светло-розового до красно-серого цвета) с точечными кровоизлияниями, печень обесцвечена, у части особей на периферии светлее. Величина ЛД₅₀ исследуемого соединения РУ-891 по методу Литчфилда и Уилкоксона не была рассчитана, ввиду невозможности нахождения точки 100%-ной гибели особей (табл. 4), что позволяет отнести субстанцию к малоопасным (4 класс опасности) веществам в соответствии с ГОСТ 12.2.007-76.

Заключение. Согласно результатам исследований острой токсичности соединения РУ-891 на мышах при внутрижелудочном введении ЛД₅₀ с учетом классификации токсичности по И.В. Березовской (2003) [1] и в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76, данное вещество, может быть отнесено к 3 классу токсичности, что соответствует умеренно токсичным веществам.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Anisimova V.A., Spasov A.A., Ostrovskii O.V., Dudchenko G.P., Kosolapov V.A., Kucheryavenko A.F. et al. Synthesis and pharmacological activity of 3-aryol- and 3-hetaroylimidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* - 2002. - Vol.36. - No. 12. - pp. 637-642.
 2. Anisimova V.A., Kucheryavenko A.F., Spasov A.A. et al. Synthesis and biological activity of n-acylmethyl derivatives of 9h-2,3-dihydroimidazo- and 10h-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles and their reduction products. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* - 2006. - Vol.40. - No. 5. - pp. 261-267.
 3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics (a report from the American Heart Association). *Circulation.* - 2016. - No. 133. - pp. 38-60.
 4. Spasov A.A., Nedogoda V.V., Konan K., Kucheryavenko A.F. Mechanism of reduction of platelet sensitivity to medicines in response to low-energy laser radiation of blood. *Hematology and Transfusiology.* - 2001. - Vol.46. - No. 2. - pp. 36-39.
 5. Бугаева Л.И., Кузубова Е.А., Букатин М.В., Сласов А.А. Нейротоксикологические свойства препарата «Бендазол».

Вестник ВолгГМУ. – 2012. - №2. - с. 83-86.
 6. Голухова Е.З., Рябинина М.Н. Современные аспекты антиагрегантной терапии. *Креативная кардиология.* - 2013. - №1. - с. 46-58.
 7. Кучерявенко А.Ф., Анисимова В.А., Гайдунова К.А., Диваева Л.Н., Сласов А.А. и др. Антиагрегантная активность нового трициклического производного

2,3,4,5-тетрагидро[1,3]дiazепино[1,2-а]бензимидазола. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2016. - Т.79. - №5. - с. 29-32.

8. Кучерявенко А.Ф., Спасов А.А., Петров В.И. и др. Антиагрегантная активность нового производного бензимидазола. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т.156. - №12. - с. 760-762.

9. Мирошников М.В. и др. Анксиолитиче-

ский потенциал нового ряда производных diaзепинобензимидазола. Вестник ВолгГМУ. - 2018. - Т.67. - №3. - с. 19.

10. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Косолапов В.А., Анисимова В.А. Анти-тромбогенная активность антиоксидантных соединений. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - Т.155. - № 6 - с. 740-742.

11. Спасов А.А., Дудченко Г.П., Гаврилова Е.С., Кучерявенко А.Ф. и др. Диабенол -

новое противодиабетическое вещество с гемобиологическими свойствами. Вестник Волгоградской медицинской академии. - 1997. - Т.52. - № 3. - с. 47-51.

12. Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Анисимова В.А. Кальций-зависимый механизм антиагрегантного действия соединения РУ-891. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2014. - Т. 77. - №. 3. - с. 16-19.

13. Спасов А.А., Смирнов А.В., Кучерявенко А.Ф. Анти тромботическая активность нового производного бензимидазола на модели тромбоза у мышей. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т.157. - №. 5. - с. 595-598.

14. Спасов А.А. и др. Анти тромботическая активность соединения РУ-891. Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2013. - Т.76. - №. 6. - с. 25-26.

REFERENCES:

1. Anisimova V.A., Spasov A.A., Ostrovskii O.V., Dudchenko G.P., Kosolapov V.A., Kucheryavenko A.F. et al. Synthesis and pharmacological activity of 3-aryl- and 3-hetarylimidazo[1,2-a] benzimidazoles. Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2002. - Vol. 36. - No. 12. - pp. 637-642.

2. Anisimova V.A., Kucheryavenko A.F., Spasov A.A. et al. Synthesis and biological activity of n-acylmethyl derivatives of 9h-2,3-dihydroimidazo- and 10h-2,3,4,10-tetrahydropyrimido[1,2-a] benzimidazoles and their reduction products. Pharmaceutical Chemistry Journal. - 2006. - Vol. 40. - No. 5. - pp. 261-267.

3. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J. et al. Heart disease and stroke statistics (a report from the American Heart Association). Circulation. - 2016. - No. 133. - pp. 38-60.

4. Spasov A.A., Nedogoda V.V., Konan K., Kucheryavenko A.F. Mechanism of reduction of platelet sensitivity to medicines in response to low-energy laser radiation of blood. Hematology and Transfusiology. - 2001. - Vol.46. - No. 2. - pp. 36-39 (in Russian).

5. Bugaeva L.I., Kuzubova E.A., Bukatin M.V., Spasov A.A. Neurotoxicological properties of the drug «Benzazol». Vestnik VolgSMU. - 2012. - No. 2. - pp. 83-86 (in Russian).

6. Golukhova E.Z., Ryabinina M.N. Modern aspects of antiplatelet therapy. Creative Cardiology. - 2013. - No. 1. - pp. 46-58 (in Russian).

7. Kucheryavenko A.F., Anisimova V.A., Gaidukova K.A., Divaeva L.N., Spasov A.A. et al. Antiplatelet activity of a new bicyclic derivative of 2,3,4,5-tetrahydro[1,3]diazepino[1,2-a] benzimidazole. Experimental and Clinical

Pharmacology. - 2016. - Vol. 79. - No. 5. - pp. 29-32 (in Russian).

8. Kucheryavenko A.F., Spasov A.A., Petrov V.I. et al. Antiplatelet activity of a new benzimidazole derivative. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2013. - Vol. 156. - No. 12. - pp. 760-762 (in Russian).

9. Miroshnikov M.V. et al. The anxiolytic potential of a new series of diazепиноbenzimidazole derivatives. Vestnik VolgSMU. - 2018. - Vol. 67. - No. 3. - p. 19 (in Russian).

10. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Kosolapov V.A., Anisimova V.A. Antithrombotic activity of antioxidant compounds. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2013. - Vol. 155. - No. 6. - pp. 740-742 (in Russian).

11. Spasov A.A., Dudchenko G.P., Gavrilova E.S., Kucheryavenko A.F. et al. Diabenol - new antidiabetic substance

with geobiological properties. Bulletin of the Volgograd Medical Academy. - 1997. - Vol. 52. - No. 3. - pp. 47-51 (in Russian).

12. Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Anisimova V.A. Calcium-dependent mechanism of antiplatelet action of compound RU-891. Experimental and Clinical Pharmacology. - 2014. - Vol. 77. - No. 3. - pp. 16-19 (in Russian).

13. Spasov A.A., Sмирнов А.В., Кучерявенко А.Ф. Antithrombotic activity of a new benzimidazole derivative on a model of thrombosis in mice. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. - 2014. - Vol. 157. - No. 5. - pp. 595-598 (in Russian).

14. Spasov A.A. et al. Antithrombotic activity of the compound RU-891. Experimental and Clinical Pharmacology. - 2013. - Vol. 76. - No. 6. - pp. 25-26 (in Russian).

A.A. Spasov^{1,2}, A.F. Kucheryavenko¹, D.V. Maltsev^{1,2}, M.V. Miroshnikov¹, V.S. Sirotenko¹, K.T. Sultanova¹, K.A. Gaidukova¹, M.O. Skripka¹

ACUTE TOXICITY OF A NEW BENZIMIDAZOLE DERIVATIVE WITH ANTITHROMBOGENIC PROPERTIES

¹Volgograd State Medical University, Department of Pharmacology and Bioinformatics, RF Ministry of Health, 400131, Russia, Volgograd, Russian Federation

²Volgograd Medical Research Center, Laboratory of Experimental Pharmacology, 400131, Volgograd, Russian Federation

The paper presents the results of studying the toxicological profile of a new pharmaceutical substance RU-891 with antithrombotic properties. The minimum toxic dose (TD_{min}) for RU-891 by peroral administration is $230 \text{ mg/kg} < TD_{min} \leq 460 \text{ mg/kg}$. In experiments on the acute toxicity of the compound RU-891, the nature and severity of its damaging effect on the body of experimental animals were established and the safety of its action was evaluated. When studying the toxic effect of the test sample, the tolerated and toxic doses of RU-891 were determined, and the most sensitive organs and systems of the body were identified.

Keywords: pharmaceutical substance RU-891, acute toxicity, antithrombotic properties.

Quote: A.A. Spasov, A.F. Kucheryavenko, D.V. Maltsev, M.V. Miroshnikov, V.S. Sirotenko, K.T. Sultanova, K.A. Gaidukova, M.O. Skripka. Acute toxicity of a new benzimidazole derivative with antithrombotic properties. Toxicological Review. 2021; 1:52-57.

Материал поступил в редакцию 28.05.2020 г.

