

ДОСЛІДЖЕННЯ ТОКСИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ ПІРИМІДИНУ

Томашевська Л.А., Лемешко Л.П.

ДУ «Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України», м. Київ

Вступ. У сучасному техногенному забрудненні довкілля чималу роль відіграють хлорпохідні піримідину, які широко застосовуються при виробництві сульфаномаксину. Відомо, що похідні піримідину використовуються як психо- та нейротропні препарати. Співвідношення різних похідних піримідину в організмі може викликати протилежні біологічні ефекти, істотно змінюючи збудження і гальмування в ЦНС, виявляючи тим самим безпосередню чи опосередковану дію на функціональний стан цілісного організму. Ці дані враховані при вивченні токсичних властивостей похідних піримідинів.

Методи досліджень. Метою наших досліджень було вивчення токсичних властивостей хлорпохідних піримідину: 4-аміно-6-метоксипіримідину та 4,6-дихлорпіримідину. Протягом 30 діб на білих безпородних щурах досліджували дози: 250, 50, 10 мг/кг при пероральному введенні водних розчинів вказаних речовин. Піддослідні тварини розподілялись на групи по 10 тварин в кожній відповідно до дози. Контрольній групі тварин вводили воду. Фонові дослідження проводили за гематологічними та фізіологіч-

ними показниками протягом 30 днів, а саме через 1 добу, 5, 15 та 30 діб.

Оцінка впливу речовин проводилась на основі функціонального стану організму. При виборі тестів керувались даними літератури про можливий характер впливу аналогів піримідинових сполук з урахуванням реакції кровотворної системи імунного статусу організму, стану обмінних процесів нервової системи та віддалених наслідків.

Отримані результати піддавались математичній обробці методом оцінки достовірностей за методом Стьюдента.

За інтегральні методи оцінки стану кровотворної системи використовували загально клінічний аналіз крові, що включає визначення концентрації гемоглобіну, кількості лейкоцитів та еритроцитів в крові, аналіз лейкограм в мазках крові.

Результати досліджень. Короткострокове затруєння протягом 1-5 діб, і більш тривале протягом 2-4 тижнів у вказаних дозах не викликало достовірних змін у формулі крові. Кількість гемоглобіну була у межах норми.

Таблиця 1. Рівень гемоглобіну в периферичній крові щурів при дії похідних піримідину ($M \pm m$, $n=10$).

Речовина	Дози мг/кг	Термін спостереження (діб)				
		Фон	1	5	15	30
4-аміно-6-метокси- піримідин	250	171±1.23	170±1.22	174±1.35	172±1.35	173±1.44
	50	168±1.05	170±1.22	173±1.30	175±1.36	174±1.38
	10	170±1.40	173±1.35	175±1.35	172±1.36	176±1.34
4,6-дихлорпіримідин	250	170±1.15	175±1.40	172±1.32	169±1.40	173±1.28
	50	171±1.23	173±1.23	172±1.28	176±1.38	172±1.38
	10	168±1.89	170±1.47	175±1.25	177±1.35	170±1.42
Контроль		169±1.3	171±1.23	172±1.23	175±1.28	176±1.31

Лейкограма тварин піддослідних груп істотно не відрізнялась від контрольної групи. Отримані результати гематологічних до-

сліджень показали, що похідні піримідину не справили достовірно суттєвих змін при введенні у вказаних дозах.

Вивчення впливу 4,6-дихлорпіримідину на стан імунної системи показав достовірні зміни стану імунної системи, які виявлено вже на 15 добу експерименту в групі

тварин, які отримали максимальну дозу. На 30 добу зберігається достовірне зниження рівня літичної активності комплементу порівняно з контролем.

Таблиця 2. Вплив різних доз похідних піримідину на рівні циркулюючих імунних комплексів в сироватці крові щурів.

Речовина	Статистичний показник	Доза мг/г		
		250	50	10
4-аміно-6-метокси-піримідин	M±m	32.5*±7.8	21.8±3.8	18.5±4.0
	n	10	10	10
4,6-дихлорпіримідин	M±m	49.3*±8.4	23.6±10.0	21.2±5.0
	n	10	10	10
Контроль	M±m	18.8±6.2		
	n	10		

Примітка. * – $p < 0.05$.

За показниками імунної системи виявлено пригнічення активності комплементарної активності крові 4-аміно-6- і активація цього показника при введенні 4,6-дихлорпіри-

мідину. Стан Т-систем лімфоцитів знаходився в межах норми.

Максимальні навантаження (250 мг/кг) досліджуваних речовин викликали зміни у функціонуванні імунної системи.

Таблиця 3. Вплив похідних піримідину на активність цитохромоксидази в мітохондріях печінки та головного мозку Δ E на мг білка мітохондрій (n=10).

Речовина	Дози мг/кг	Статистичний показник	Строки затруєння (дні)							
			1		5		15		30	
			печінка	мозок	печінка	мозок	печінка	мозок	печінка	мозок
4-аміно-6-метокси-піримідин	250	M±m	1.79±0.065	1.52±0.065	1.76±0.060	1.50±0.046	1.64*±0.054	1.34*±0.042	1.66*±0.050	1.32*±0.039
	50	M±m	1.85±0.068	1.54±0.052	1.86±0.060	1.56±0.048	1.79±0.070	1.52±0.043	1.80±0.063	1.54±0.052
	10	M±m	1.82±0.063	1.56±0.040	1.85±0.058	1.57±0.045	1.80±0.058	1.58±0.051	1.84±0.054	1.52±0.047
4,6-дихлорпіримідин	250	M±m	1.80±0.07	1.55±0.065	1.79±0.058	1.48±0.052	1.68±0.06	1.40*±0.049	1.62*±0.064	1.38*±0.053
	50	M±m	1.83±0.072	1.52±0.039	1.88±0.064	1.50±0.052	1.79±0.068	1.55±0.050	1.85±0.054	1.53±0.046
	10	M±m	1.79±0.058	1.49±0.046	1.85±0.065	1.52±0.053	1.82±0.072	1.54±0.048	1.82±0.063	1.49±0.053
Контроль		M±m	1.82±0.05	1.54±0.03	1.86±0.06	1.53±0.05	1.80±0.065	1.57±0.037	1.83±0.55	1.50±0.043

Примітка. * – $p < 0.05$.

Вплив на стан обмінних процесів проявився на рівні функціонування ферментних систем субклітинних фракцій органів та тканин.

4-аміно-6-метоксипіримідин та 4,6-дихлорпіримідин у дозі 250 мг/кг викликали підвищення активності амінотрансфераз. В той же час доза 250 мг/кг досліджуваних речовин викликала пригнічення активності цитохром оксидази в мітохондріях печінки і головного мозку та інактивацію АТ-Фази в синаптосомній фракції мозку.

Такий рівень активності ферментів може свідчити про гальмування енергетичних процесів. Таким чином доза 250 мг/кг впливала на енергетичні процеси і не викликала патологічних змін протягом досліджуваних строків експерименту. Такі зміни можна розглядати як функціональне напруження.

Для вивчення рухової активності використовувалась методика «Лабіринт». Вивчались показники: загальна горизонтальна активність (ЗГА), спрямована горизонтальна активність (СГА), вертикальна активність (ВА), інтегральний показник активності (ША). Реєстрація цих показників активності здійснювалась через 1, 5, 15 і 30 добу затруєння.

Дослідженням динаміки показників, що характеризують умовно-рефлекторну активність тварин встановлено, що при дії 4-аміно-6-метокси-піримідину сумарна горизонтальна активність за часовий інтервал 0-10 хв не змінювалась у порівнянні з контрольною групою. У подальшому на 5, 15 і 30 добу реєстрації статистично значущих відмінностей у порівнянні з контрольною групою не відмічалось.

Реакція тварин на дію 4,6-дихлорпіримідину у дозі 250 мг/кг за показником рухової активності характеризувалась фазністю. У першу добу всі показники зменшувались, що свідчить про переважання гальмівних процесів над збуджувальними. На 5 добу вірогідних змін між групами не відмічалось. На 15 добу рухова активність була вищою, ніж в контрольній групі, що свідчить про переважання збуджувальних процесів.

На 30 добу статистично значущих відмінностей між дослідною та контрольною групами не встановлено.

Дослідження дії 4,6-дихлорпіримідину у дозі 50 мг/кг не показало змін у руховій активності.

Отже, вплив 4,6-дихлорпіримідину у дозі 250 мг/кг у першій фазі спричинив активацію ЦНС, а у другій фазі – пригнічення.

Висновок

За результатами проведених досліджень можна зробити висновок про вплив хлорпохідних піримідину 4-аміно-6-метоксипіримідину та 4,6-дихлорпіримідину на стан імунної системи, обмінні процеси на рівні ферментативних систем та на функцію ЦНС за показниками поведінкових реакцій.

Характер токсичної дії, що проявляється в умовах під гострого досліду залежить від діючої дози досліджуваних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: ГОСТ 12.1.007-76. Издательство стандартов. - М., - 1982. - 76. - 4 с.
2. МР «Биохимические, иммунологические и биофизические методы в токсикологическом эксперименте». - К., - 1989. - 184 с.
3. Куценко С.А. Основы токсикологии. - М., - 2002.
4. Справочник по лабораторным методам исследования (под рук. Л.А. Даниловой. - СПб: Изд. Питер, - 2003. - 736 с.
5. Буряковский И.А., Меркурьева Р.В., Муханбетова Л.Х., Долинская С.И. Оценка морфобиологических механизмов регуляторного действия биологически активного вещества пиримидинового ряда в эксперименте //В кн: Гигиена труда и охрана окружающей среды в химической промышленности. - М.: - 1987. - С. 75-79.

**ИССЛЕДОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА***Томашевская Л.А., Лемешко Л.П.*

В условиях подострого исследования определены токсические свойства производных пириимидина 4-амино- и 4,6-дихлорпириимидина. Установлена зависимость биологического эффекта от дозы производных пириимидина; снижение ферментативной активности в субклеточных фракциях тканей, нарушения поведенческих реакций и сдвиги в иммунной системе животных.

INVESTIGATION OF TOXIC PROPERTIES PYRIMIDINE DERIVATIVES*L.A. Tomashevskaya, L.P. Lemeshko*

In the subacute study identified the toxic properties of pyrimidine erivatives 4-amino- and 4,6-dichloropyrimidine. The dependence of biological effect on the dose of pyrimidine derivatives, decreased enzymatic activity in subcellular ractions of tissues, violations of behavioral responses and changes in the immune system of animals.

Куратор розділу – д. мед. наук, проф. Волощенко О.І.