

## ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ ІНДОЛ-ВМІСНИХ КОНДЕНСОВАНИХ ТЕТРАЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

У статті представлено результати досліджень щодо визначення максимально допустимої концентрації нових індол-вмісних конденсованих тетрациклічних сполук в системі *in vitro* на моделі перещеплюваних культур клітин тварин. Визначення МДК дослідних хімічних сполук дає змогу в подальшому оцінити їх противірусні властивості.

**Ключові слова:** МДК, цитотоксичність, індол-вмісні сполуки

Створення сучасного арсеналу засобів хіміотерапії вірусних інфекцій потребує комбінування емпіричного скринінгу зі спрямованим пошуком подібних сполук і розвитку нових, можливо, нетрадиційних напрямів [1]. У цьому плані особливу увагу як потенційні речовини з противірусною активністю привертають азотисті гетероциклічні сполуки, а саме, індол, індол – вмісні тетрациклічні сполуки та їх похідні, які володіють різноманітними фізіологічними властивостями, такими як протипухлинна, антибактеріальна, антигрибкова, протизапальна, протисудомна, проти-аритмічна, гіпотензивна, анальгезуюча, антималярійна [2, 3, 4] та противірусна [5, 6, 7]. Варто зазначити, що у склад першого противірусного препарату – N<sub>1</sub>-метилізатин-β-тіосемікарбазон (Metisazon®, Marboran®), з яким і ознаменувався початок ери хіміотерапії вірусних інфекцій, входить біциклічна система похідного індолу [8, 9].

**Мета досліджень** – встановлення максимально допустимої концентрації нових похідних індолу в системі *in vitro*, що є першим та невід'ємним етапом перед визначенням противірусної активності.

**Матеріали і методи.** Максимально допустиму концентрацію (МДК), тобто таку, що не спричиняє незворотних змін у морфології та життєздатності клітин, визначили у 50-ти нових індол-вмісних конденсованих тетрациклічних сполук, які були надані групою вчених Технічного грузинського університету. Дослідження проводили в системі *in vitro* на 4-ьох перещеплюваних культурах клітин тварин, таких як ВНК-21 (нирка сирійського новонародженого хом'яка), SK-6 (нирка свині), СНЕВ (нирка ембріона свині версенізована), Vero (нирка африканської зеленої мартишки). Культури клітин були отримані з Клітинного банку ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. С. Кавецького НАН України. Виявляли цитотоксичність похідних індолу за дією на моношар клітин. Перещеплювану культуру клітин вирощували в 96-лункових культуральних плоскостонних планшетах у термостаті при температурі 37°C, 5 % вмісті CO<sub>2</sub> та 88 % вологості повітря. Через 24-48 год при сформуванні моношару клітин проводили заміну поживного середовища на таке, що містить досліджувану речовину в різних концентраціях в об'ємі 150 мкл. Використовували такі концентрації: 400, 280, 240, 200, 140, 120, 100, 70, 60, 50, 35, 30, 25 мкг/см<sup>3</sup> і так далі. Досліджували спочатку 6-8 концентрацій, а потім детальніше. На кожну концентрацію використовували 3-4 лунки з клітинами. В контролях проводили заміну поживного середовища на середовище без речовини та середовище з розчинником. В якості розчинника похідних індолу застосовували диметилсульфоксид. Через 24, 48, 72, 96 і 120 год клітини досліджували в інвертованому мікроскопі при малому збільшенні на наявність цитотоксичної дії речовини, яку оцінювали за порушенням цілісності моношару, появою вогнищ дегенерованих клітин. Ступінь токсичності визначали через 96-120 год за 4-хрестовою системою і знаходили МДК індол-вмісних сполук [10,11,12].

**Результати досліджень.** За ступенем цитотоксичності індол-вмісні сполуки умовно розділи на 3 групи (рис. 1-3):

- 1) токсичні (МДК 0,3-12,5 мкг/см<sup>3</sup>);
- 2) помірно токсичні (МДК 25-125 мкг/см<sup>3</sup>);
- 3) зм'якшеної токсичності (МДК 3,13- 100 мкг/см<sup>3</sup>);

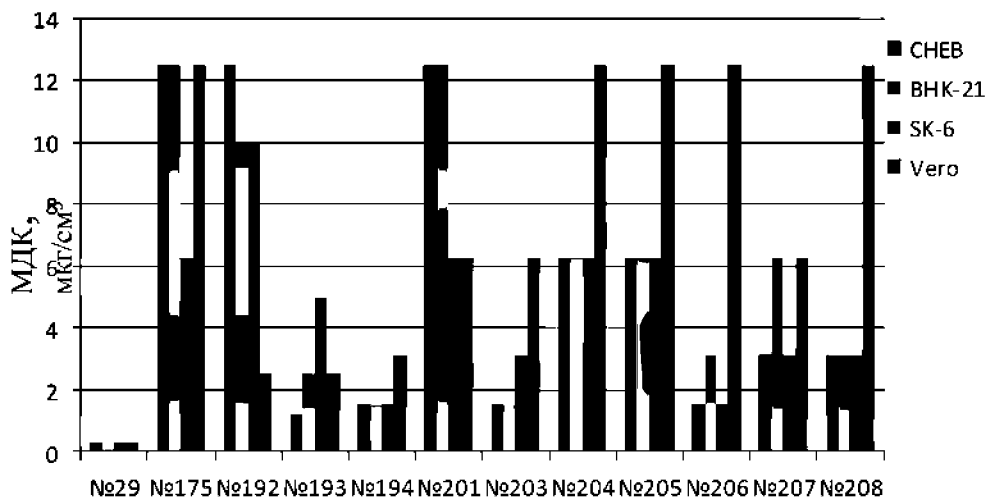


Рис. 1. Показники максимально допустимих концентрацій індол-вмісних сполук 1 групи

Індол-вмісна сполука під номером 29 виявилась найбільш токсичною, максимально допустима концентрація якої склала 0,3 мкг/см<sup>3</sup> для всіх культур клітин.

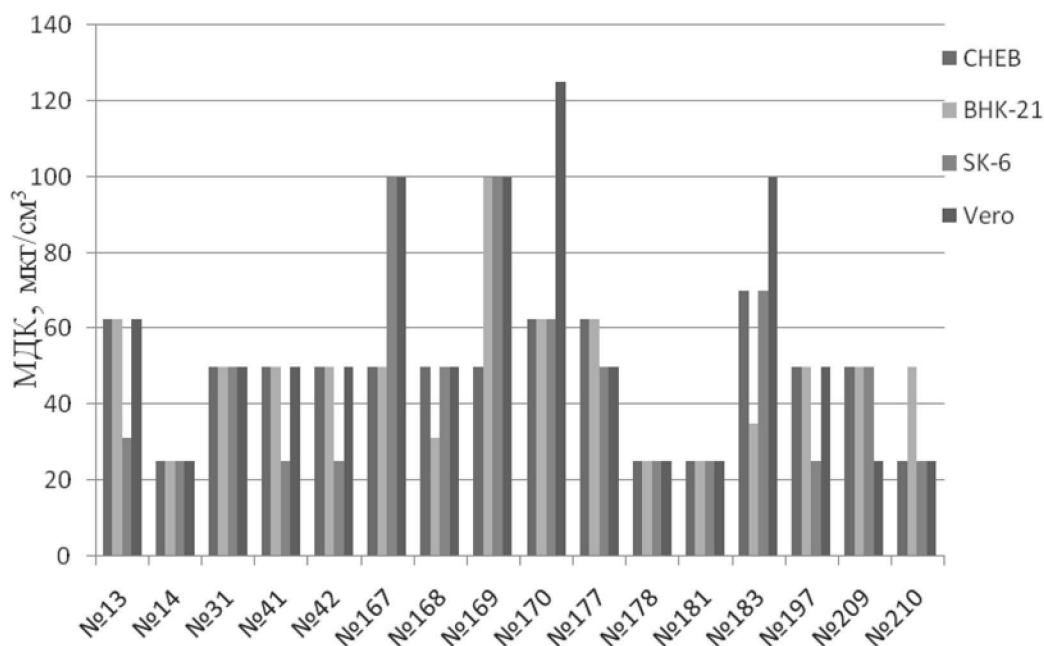


Рис.2. Показники максимально допустимих концентрацій індол-вмісних сполук 2 групи

Серед похідних індолу найменш токсичними виявились сполуки №169 та №170, МДК першої сполуки у культурі клітин BHK-21, SK-6 і Vero становила 100 мкг/см<sup>3</sup>, у CHEB - 50 мкг/см<sup>3</sup>, МДК другої сполуки в культурі клітин Vero - 125 мкг/см<sup>3</sup>, у BHK-21, SK-6 та CHEB - 62,5 мкг/см<sup>3</sup>.

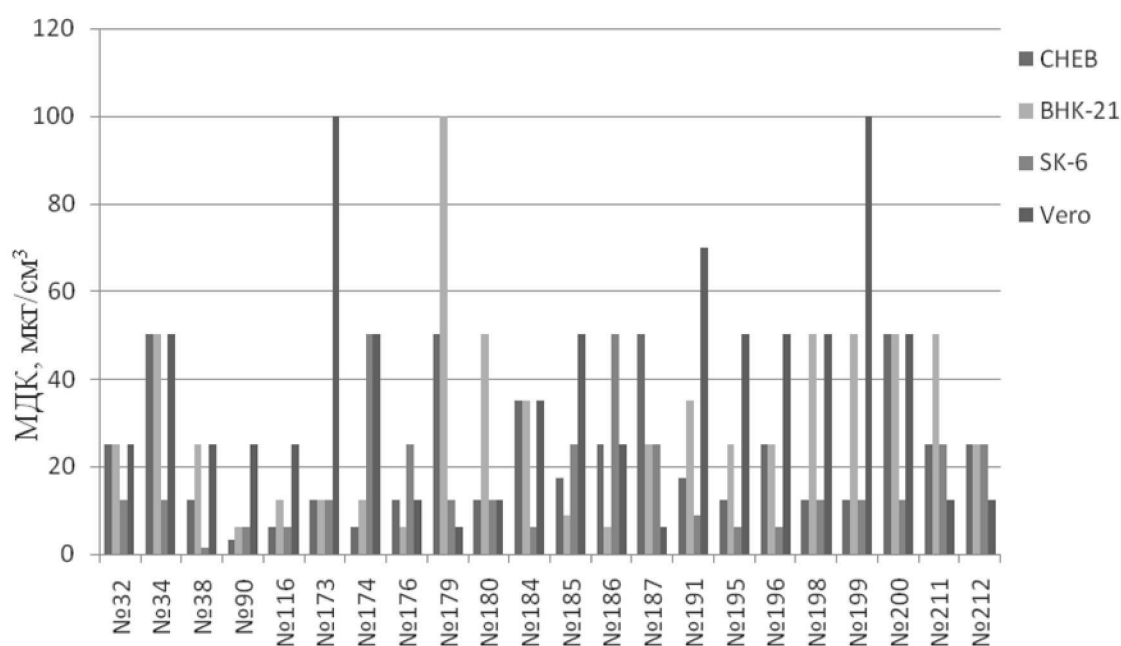


Рис.3. Показники максимально допустимих концентрацій індол-вмісних сполук 3 групи

Максимально допустима концентрація 22-ох похідних індолу становила в межах від 3,13 до 100 мкг/см<sup>3</sup>. В деяких випадках культури клітин досить по-різному сприймали токсичний вплив однієї і тієї ж сполуки. Так, МДК №191 для SK-6 становила 8,75 мкг/см<sup>3</sup>, а для Vero - 100 мкг/см<sup>3</sup>, МДК №38 для SK-6 - 1,56 мкг/см<sup>3</sup>, а для BHK-21 і Vero - 25 мкг/см<sup>3</sup>, МДК №179 для Vero - 6,25 мкг/см<sup>3</sup>, а для BHK-21 - 100 мкг/см<sup>3</sup>, що в першому випадку менше в 8 разів, а в двох наступних - в 16 разів.

Протягом досліджень досить часто одна з культур клітин була більш чутливою (рис.4) або менш чутливою (рис.5) до дії індол-вмісних речовин.

Культура клітин SK-6 виявилась найбільш чутливою до впливу похідних індолу. В 13-ти (54%) з 24-ох випадків МДК була нижчою, ніж у BHK-21, Vero та CHEB.

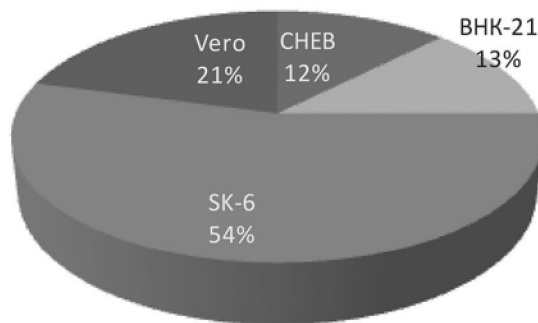


Рис.4. Чутливість SK-6 до дії похідних індолу

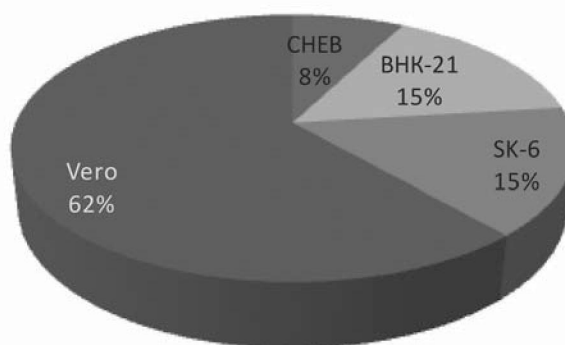


Рис.5. Чутливість Vero до дії похідних індолу

Найменш чутливою до дії індол-вмісних речовин показала себе культура клітин Vero, МДК якої була вищою, ніж у СНЕВ, ВНК-21, SK-6 в 16-ти (62 %) з 26-ти випадків.

**Висновок.** Встановлено максимально допустиму концентрацію 50-ти індол-вмісних сполук для перещеплених культур клітин СНЕВ, ВНК-21, Vero, SK-6, що становила в межах 0,3 – 125 мкг/см<sup>3</sup>. Отримані дані дають змогу надалі визначити протівірусну активність похідних індолу.

1. Калініна О. С. Ветеринарна вірусологія / О. С. Калініна, І. І. Па-нікар, В. Г. Скибіцький // – К.: Вища освіта, — 2004. — С. 257—261.
2. Abdel-Rahman Farghaly. Synthesis of some new indole derivatives containing pyrazoles with potential antitumor activity / Abdel-Rahman Farghaly // Arkivoc. – 2010. – P. 177–187.
3. Srivastava Anupam. “Indole” a versatile nucleus in Pharmaceutical Field / Anupam Srivastava, S. N. Pandeya // International Journal of Current Pharmaceutical Review and Research. – Nov. 2010 – Jan.2011. – V. 1 (3). – P. 17.
4. Frederich M. Potential antimalarial activity of indole alkaloids / Michel Frederich, Monique Tits, Luc Angenot // Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. – 2008. – V. 102. – P. 11–19.
5. Ленева І. А. Механизм вирусспецифического действия препарата Арбидол: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.06 / И. А. Ленева. — Москва, 2005.— 303 с.
6. Antiviral activity of indole derivatives / Giampieri M, Balbi A, Mazzei M [et al.] // Antiviral Res. – 2009. – V. 83 (2)– P. 179–185.
7. Heda L. C. Synthesis and antimicrobial activity of some derivatives of 5-substituted indole dihydropyrimidines/L. C. Heda et al. // E-Journal of chemistry.– 2009. – V. 6(3). – P. 770–774.
8. Shahina Ali. Synthesis and biological studies of some indole derivatives: thesis. Doctor Philosophy in Pharmacy/ Shahina Ali. – Lahore, 1999. – 269 p.
9. Abdel-Gawad H. Synthesis and antiviral activity of new indole-based heterocycles. / Abdel-Gawad H, Mohamed H. A, Dawood K. M, Badria F. A // Chem Pharm Bull (Tokyo). – 2010. – V. 58 (11). – P. 1529–1531.
10. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общей редакцией член-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – [2-изд., перераб. и доп.] — М.: ОАО Из-во «Медицина», — 2005. — С. 532—557.
11. Щербінська А. М. Вивчення антивірусної дії потенційних лікарських засобів / Н. С.Дяченко, С. Л. Рибалко [и др.] // В кн. Доклінічні дослідження лікарських засобів/ під. ред. Стафанова. К. — 2001. — С. 25—57.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / ред. О.В. Стефанов. — К.: Авіцена, — 2001. — С. 371—384.

#### ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ИНДОЛ-СОДЕРЖАЩИХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ / В.С.Ташута

*В статье представлены результаты исследований по определению максимально допустимой концентрации новых индол-содержащих конденсированных тетрациклических соединений в системе in vitro на модели перевиваемых культур клеток животных. Определение МДК исследуемых химических соединений позволит в дальнейшем оценить их противовирусные свойства.*

*Ключевые слова: МДК, цитотоксичность, индол-содержащие соединения*

*This article presents the results of determination of maximum tolerated dose of new indole-containing condensed tetracyclic compounds in the system in vitro model of animal cell cultures. Determination of MTD of investigated chemicals enables further assessment their antiviral properties.*

*Keywords: MTD, cytotoxicity, indole-containing compounds*

**Рецензент** – доктор ветеринарних наук **З. С. Клестова**

Рукопис надійшов 22.09.2014 року.