

## ПЕРВИННА ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ГІДАЗЕПАМУ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

Зазуляк Т. С., Лотоцька-Дудик У. Б., Лукасевич Н. Ф., Лабойко В. В.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна*

**Анотація.** В статті наведено результати досліджень з метою встановлення параметрів токсичності гідазепаму в умовах гострого токсикологічного експерименту на білих щурах-самцях та білих мишах-самцях. При внутрішньошлунковому надходженні речовину вводили однократно перорально піддослідним тваринам в дозах від 400 мг/кг до 3500 мг/кг. При однократному інгаляційному впливі білим щурам-самцям речовину вводили інтраназально у кількості 30 мг. Тривалість гострих дослідів становила 14 діб.

**Ключові слова:** гідазепам, параметри токсичності, середньосмертельна доза, абсолютно смертельна доза, коефіцієнт видової чутливості.

**Вступ.** Гідазепам – лікарський засіб з групи похідних бензодіазепіну з анксиолітичною та антидепресивною дією. Механізм дії зумовлений взаємодією з бензодіазепіновими рецепторами в алостеричному центрі постсинаптичних рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Порівняно з іншими бензодіазепінами гідазепам характеризується наявністю відносно незначних побічних ефектів, таких як сонливість, слабкість, міастенія, звикання, дисменорея та алергічні реакції [1, 2].

Гідазепам використовується у психіатрії, неврології та хірургічній практиці (у передопераційному періоді, але лише для дорослих пацієнтів) [3].

Хоча гідазепам вже давно виробляється хіміко-фармацевтичними підприємствами, проте в Україні до сьогодні не розроблено гігієнічного нормативу цього лікарського засобу в повітрі робочої зони виробничих приміщень.

**Мета роботи.** Експериментальне встановлення параметрів токсичності гідазепаму на лабораторних тварин в рамках подальшого обґрунтування гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі робочої зони.

**Матеріали і методи.** Гідазепам – 2-(7-бromo-2-оксо-5-феніл-3Н-1,4-бензодіазепін-1-іл) ацетогідразид. Синоніми: Гідазепам; Гідасепам; 1Н-1,4-бензодіазепін-1-оцтова кислота, 7-бром-2,3-дигідро-2-оксо-5-феніл-, гідразид. Група за хімічною будовою: похідні бензодіазіпіну,

CAS № 129186-29-4. Емпірична формула:  $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$ , відносна молекулярна маса  $M_r$ : 387,2 г/моль. Температура плавлення 131–135 °С.

За зовнішнім виглядом – це порошок білого кольору, помірно розчинний у воді, дуже мало розчинний в гексані, практично нерозчинний в спирті і хлороформі, добре розчинний у диметилсульфоксиді [4–6].

Токсикологічні дослідження проводилися на двох видах лабораторних тварин (білі щурі-самці та білі миші-самці) у відповідності з методичними вказівками [7]. Лабораторні тварини утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету на стандартному харчовому раціоні із вільним доступом до води та їжі. Умови утримання лабораторних тварин контролювали за показниками мікроклімату та загально-прийнятими методами з використанням приладів, що систематично проходять метрологічну атестацію. Експериментальні роботи з тваринами виконано відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» та узгоджуються з положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [8, 9].

**Результати й обговорення.** Для встановлення параметрів токсичності гідазепаму при внутрішньошлунковому надходженні речовину вводили однократно перорально білим щурам-самцям та білим мишам-самцям в дозах від 400 мг/кг до 3500 мг/кг. За тваринами спостерігали 14 днів від початку експерименту. Через годину після введення гідазепаму у тварин розвивалась клінічна картина гострого перорального отруєння, в якій спостерігались: виражена сонливість, адинамія, атаксія, порушення ритму і частоти дихання, дуже слабка реакція або повна її відсутність на зовнішні подразники. Більшість тварин через 2 год. після ведення препарату відмовлялися від їжі.

Абсолютно смертельна доза ( $DL_{100}$ ) гідазепаму для білих щурів становила 3500 мг/кг, а для білих мишей – 2400 мг/кг. Загибель тварин була розтягнута в часі і реєструвалася впродовж першої та другої діб експерименту. Середноефективний час загибелі білих щурів ( $ET_{50(1)}$ ) дорівнював 36 год, білих мишей – 31,5 год. Загальний стан тварин, що вижили нормалізувався після 4 доби.

Середня смертельна доза ( $DL_{50}$ ) гідазепаму, розрахована за методом Litchfield & Wilcoxon становила для білих щурів-самців 2338 мг/кг, для білих мишей-самців 1860 мг/кг, що відповідає 3 класу небезпечності – речовини помірно небезпечні [10].

Коефіцієнт видової чутливості дорівнює 1,25, що є вказує на відсутність міжвидових розбіжностей до дії гідазепаму.

Токсичність гідазепаму при однократному інгаляційному впливі встановлювали на білих щурах-самцях, яким однократно інтраназально вводили препарат у кількості 30 мг, що в перерахунку на концентрацію в повітрі становить 961,5 мг/м<sup>3</sup>. За тваринами спостерігали 14 днів від початку експерименту. Реєстрували загальний стан тварин, їх активність, вимірювали масу тіла, частоту дихання та частоту серцевих скорочень. Клінічна картина гострої інгаляційної токсичності характеризувалась гіподинамією, атаксією, збільшенням частоти дихання та брадикардією. Нормалізація стану тварин відмічалась упродовж 1-ої доби. Жодна з тварин не загинула під час спостереження. Середня смертельна концентрація (CL<sub>50</sub>) гідазепаму для білих щурів-самців перевищує 961,5 мг/м<sup>3</sup>. Розрахункова CL<sub>50</sub> гідазепаму для білих щурів-щурів дорівнює 8880 мг/м<sup>3</sup> – 2 клас небезпечності – речовини високо небезпечні [10].

### **Висновки**

1. За критерієм гострої пероральної токсичності гідазепам відноситься до 3 класу безпеки (речовини помірно небезпечні). Видової чутливості тварин до дії препарату не встановлено.

2. За критерієм інгаляційного впливу гідазепам відноситься до 2 класу небезпечності (високо небезпечні речовини).

**Перспективи подальших досліджень.** Експериментальні дані дозволять в подальшому обґрунтувати гігієнічний норматив допустимого вмісту гідазепаму в повітрі робочої зони виробничих приміщень.

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Golovenko, N. Y., Larionov, V. B. Pharmacodynamical and Neuroreceptor Analysis of the Permeability of the Blood-Brain Barrier for Derivatives of 1,4-Benzodiazepine. *Neurophysiology* 46, 199–205 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11062-014-9429-2>.
2. Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., et al. (2021) Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology International*, 13, 594–607.
3. Interchem (2022) Gidazepam IC® Information Leaflet. [https://interchem.ua/uploads/drugs/gidazepam\\_Is\\_instr\\_utv\\_gec\\_adres\\_sait.pdf](https://interchem.ua/uploads/drugs/gidazepam_Is_instr_utv_gec_adres_sait.pdf) (accessed 12 October 2022).
4. Gidazepam. <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/36421m.pdf>
5. Chemical Book. Gidazepam [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB41364172.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB41364172.htm)
6. Gidazepam <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/129186-29-4>
7. Обґрунтування гранично допустимих концентрацій лікарських засобів у повітрі робочої зони і в атмосферному повітрі населених місць : метод. вказівки № 544, затверджені наказом МОЗ України від 21.10.2005 р. С. 19.
8. Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах: Наказ Міністерства освіти, науки, молоді та спорту України від 01.03.2012 № 249. Офіційний вісник України. 2012 р. № 24. с. 82.

9. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Communities (EC) – Strasbourg, 18.III.1986. European Treaty Series № 123. URL: <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>

10. Про затвердження гігієнічних регламентів допустимого вмісту хімічних і біологічних речовин у повітрі робочої зони : Наказ МОЗ України від 14.07.2020 № 1596. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>

## REFERENCES

1. Golovenko, N. Y., Larionov, V. B. Pharmacodynamical and Neuroreceptor Analysis of the Permeability of the Blood-Brain Barrier for Derivatives of 1,4-Benzodiazepine. *Neurophysiology* 46, 199–205 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11062-014-9429-2>.

2. Edinoff, A. N., Nix, C. A., Hollier, J., Sagrera, C. E., Delacroix, B. M., Abubakar, T., et al. (2021) Benzodiazepines: Uses, dangers, and clinical considerations. *Neurology International*, 13, 594–607

3. Interchem (2022) Gidazepam IC® Information Leaflet. [https://interchem.ua/uploads/drugs/gidazepam\\_Is\\_instr\\_utv\\_gec\\_adres\\_sait.pdf](https://interchem.ua/uploads/drugs/gidazepam_Is_instr_utv_gec_adres_sait.pdf) (accessed 12 October 2022).

4. Gidazepam. <https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/36421m.pdf>

5. Chemical Book. Gidazepam [https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty\\_EN\\_CB41364172.htm](https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB41364172.htm)

6. Gidazepam <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/129186-29-4>

7. (2005). Obhruntuvannia hranychno dopustymykh kontsentratsii likarskykh zasobiv u povitri robochoi zony i v atmosferному povitri naselenykh mist. Metod. Vkazivky [Justification of the maximum permissible concentrations of drugs in the air of the working zone and in the atmospheric air of the inhabited places. Method. recommendations]. Kyiv: MOZ Ukraine [in Ukrainian].

8. Order of the Ministry of Education, Science, Youth and Sports of Ukraine (2012), № 249: Poryadok provedennya naukovyvy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh [No 249: The procedure for conducting scientific experiments, experiments on animals], Official Bulletin of Ukraine, № 24. P. 82. Ukrainien

9. European Communities (EC) – Strasbourg. (1986). European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes: European Treaty Series № 123. <http://www.conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>

10. Pro zatverdzhennya hihiyenichnykh rehlamentiv dopustymoho vmistu khimichnykh i biolohichnykh rechovyn u povitri robochoyi zony: Nakaz MOZ Ukrainy vid 14.07.2020 № 1596. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0741-20#Text>

## INITIAL TOXICOLOGICAL EVALUATION OF HYDAZEPAM IN LABORATORY ANIMALS

**Zazulyak T. S., Lototska-Dudyk U. B., Lukasevych N. F., Laboyko V. V.**

*Abstract.* The article presents the results of research aimed at establishing the toxicity parameters of gidazepam under the conditions of an acute toxicological experiment on

*male white rats and male white mice. When administered intragastrically, the substance was administered once orally to test animals in doses from 400 mg/kg to 3500 mg/kg. With a single inhalation exposure to white male rats, the substance was administered intranasally in the amount of 30 mg. The duration of acute experiments was 14 days.*

**Key words:** *hidazepam, toxicity parameters, average lethal dose, absolutely lethal dose, coefficient of species sensitivity.*

Зазуляк Тетяна Степанівна ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5896-0475>,

+38 050 209 48 71, [tetyanazazulyak@gmail.com](mailto:tetyanazazulyak@gmail.com)

Лотоцька-Дудик У. Б. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7587-8457>

Лукаsevич Н. Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0610-125>

Лабойко В. В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8209-7333>