

БИОЛОГИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ N,N'-ТИОКАРБОНИЛДИИМИДАЗОЛА И N,N'- ТИОКАРБОНИЛДИТРИАЗОЛА

З.П. Белоусова, Ю.Л. Герасимов, П.П. Пурыгин, Е.С. Селезнева¹

В работе определены острая токсичность и мутагенная активность N,N'- дитиокарбонилдиимидазола и N,N'- дитиокарбонилдитриазола для дафний и дрозофилы.

В последние годы соединения класса N,N'- ацилдиазолов нашли широкое применение в синтезе ряда биологически активных соединений, таких, как нуклеозиддифосфатсахара [1], О-аминоацилпроизводные нуклеозидов, нуклеотидов и т-РНК [2]. Однако в литературе отсутствуют данные по токсичности и мутагенной активности тиокарбонильных производных имидазола и триазола. Между тем, соединения данного класса широко используются при получении различных лекарственных препаратов.

Ранее проведенные исследования Лаборатории генетики и Лаборатории водной токсикологии СамГУ показали, что пятичленные азотсодержащие гетероциклы обладают достаточно высокой биологической активностью: они вызывали гибель подопытных организмов и появление у них мутаций. Так, N,N'-тиокарбонилдиимидазол способен индуцировать рецессивные летальные мутации у дрозофилы [3], повышать активность кислой фосфатазы в надпочечном ганглии у дрозофилы [4]. Имидазол, триазол и их бензпроизводные вызывали замедление роста, снижение воспроизводства дафний в концентрациях выше 10 мг/л и гибель дафний в концентрациях выше 100 мг/л [5, 6].

Данное исследование было предпринято с целью выяснить степень токсичности N,N'- дитиокарбонилдиимидазола и N,N'- дитиокарбонилдитриазола и определить наличие у них мутагенной активности.

1 Экспериментальная химическая часть

N,N'- тиокарбонилдиимидазол и N,N'- дитиокарбонилдитриазол получали из соответствующих триметилсилилазолов и тиофосгена в бензоловом растворе по методике [7]. Соединения характеризовали по температуре плавления, данным УФ- и ИК-спектров, совпадающих с литературными данными, а также по результатам элементного анализа.

¹Зоя Петровна Белоусова, Петр Петрович Пурыгин Кафедра органической химии Самарского государственного университета, Юрий Леонидович Герасимов, Екатерина Сергеевна Селезнева Кафедра зоологии, генетики и общей экологии Самарского государственного университета

2 Экспериментальная биологическая часть

Токсикологические эксперименты проводили по стандартной методике [8] на ветвистоусых рачках *Daphnia magna* Straus из лабораторной культуры.

Готовили концентрированный раствор N,N'- дитиокарбонилдиимидазола и разбавляли этот раствор до исследуемых концентраций. По 10 дафний в возрасте до 24 час сажали в 100 мл среды, содержащей N,N'- дитиокарбонилдиимидазол в концентрациях 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 475 и 500 мг/л. Среду готовили на основе отстоянной водопроводной воды. Определяли смертность рачков за 24, 48 и 72 часа. Дафний во время эксперимента не кормили (в культуре рачков кормили смесью хлореллы и дрожжей). Температура в период эксперимента 19-22°C. Освещение - 16 часов в сутки. Опыты проводили в 3-х повторностях. Контроль содержался в чистой воде.

Полулетальные концентрации рассчитывали методом В.Б.Прозоровского. Растворы N,N'- дитиокарбонилдиимидазола в концентрациях 50 и 100 мг/л за 72 часа экспериментов летального действия на дафний не оказали. За первые сутки эксперимента частичная гибель рачков происходила в вариантах с концентрациями N,N'- дитиокарбонилдиимидазола от 300 до 475 мг/л, (10 - 70%); полная гибель - при 500 мг/л. На вторые сутки частичную гибель дафний наблюдали в вариантах с концентрациями 250 - 400 мг/л (10 - 60%); полная гибель - при концентрации 475 мг/л. На третьи сутки гибель дафний началась уже при концентрации N,N'- дитиокарбонилдиимидазола 200 мг/л (13,3%), а полностью подопытные дафнии погибли в варианте с 400 мг/л. В контрольном варианте во всех трех повторностях все рачки остались живы до конца эксперимента.

Величины полулетальных концентраций N,N'- дитиокарбонилдиимидазола, рассчитанные по результатам эксперимента составили:

- за 24 часа - 405 мг/л (388 - 422 мг/л);
- за 48 часов - 361 мг/л (334 - 372 мг/л);
- за 72 часа - 297 мг/л (285 - 305 мг/л).

N,N'- дитиокарбонилдиимидазол оказался менее токсичен для дафний, чем чистый имидазол (средние величины полулетальных концентраций имидазола, определенные в предыдущих исследованиях, составили для дафний, соответственно 300, 220 и 140 мг/л).

Токсичность N,N'- дитиокарбонилдитриазола исследовали на личинках дрозофилы. Насыщенный раствор изучаемого вещества разбавляли от 1/2 до 1/1024 и вносили в среду, на которой росли личинки дрозофилы.

N,N'- дитиокарбонилдитриазол вызывал гибель до 15,87 - 18,13% (среднее - 16%) подопытных личинок, проявив, таким образом, значительно меньшую токсичность, чем ранее изученный N,N'- дитиокарбонилдиимидазол (который вызывал 100% гибель личинок дрозофилы даже в разбавлении 1/32).

Исследование мутагенности проводили N,N'- дитиокарбонилдитриазола проводили на дрозофиле стандартным методом [9]. Всего проанализировали 2500 хромосом. Выяснилось, что N,N'- дитиокарбонилдитриазол индуцирует 1,2 - 2,64% (средняя 1,92%) рецессивных летальных мутаций в X-хромосомах самцов дрозофилы, причем количество этих мутаций не зависело от концентрации исследуемого вещества.

Эксперименты на дрозофиле показали, что N,N'- дитиокарбонилди-триазол проявляет достаточно сильную мутагенную активность, но слабую токсичность, что свидетельствует о специфичности действия данного вещества на подопытные организмы.

3 Выводы

1. N,N'- дитиокарбонилдиимидазол и N,N'- дитиокарбонилдитриазол относятся к веществам со средним уровнем токсичности.

2. N,N'- дитиокарбонилдиимидазол и N,N'- дитиокарбонилдитриазол являются мутагенами, что необходимо учитывать при использовании их для разработки лекарственных препаратов.

Литература

- [1] Белоусова З.П. и др.// Биоорганическая химия, 1986. Т.12, N11. С.1522-1529.
- [2] Готтих Б.П. и др.//Известия АН СССР, сер. хим., 1971. С. 2529.
- [3] Селезнева Е.С. и др.//Химико-фармацевтический журнал, 1989. N6. С.713-716.
- [4] Селезнева Е.С. и др.//Химико-фармацевтический журнал, 1992. N3. С.59-62.
- [5] Герасимов Ю.Л., Борякин Д.В. Экспериментальное изучение структурно- метаболических проявлений токсичного воздействия факторов внешней среды. Самара: 1993. С.21-24.
- [6] Борякин Д.В., Герасимов Ю.Л. Вопросы экологии и охраны природы в лесостепной и степной зонах. Самара: 1995. С.206 - 208.
- [7] Walter W., Radke M. Liebigs Ann. Chem., 1979. P.1756.
- [8] Строганов Н.С. Методики биологических исследований по водной токсикологии. М.: 1972. С.5-67.
- [9] Ауэрбах Ш. Проблемы мутагенеза. М.: 1978. С.80-94.

INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF N,N'- DITIOCARBONILDIIMINAZOLE AND N,N'- DITIOCARBONILDITRIAZOLE

Z.P. Belousova, Y.L. Gherasimov, P.P. Purighin, E.S. Selezneva¹

The acute toxicity and mutagen activity of N,N' ditiocarbonildiimiazole and N,N' ditiocarbonilditriazole was studied in this investigation.

¹Zoja Petrovna Belousova, Petr Petrovich Purighin Chair of organic chemistri of Samara State University Yuri Leonidovich Gherasimov, Ecatherina Sergheevna Selezneva The chair of zoology, genetics and common ecology of Samara State University