

STUDY OF GENERAL EFFECT AND ACUTE TOXICITY (LD 50) 1,3-DIBENZYLOXY-2-GLYCYLOXYPROPANE

Kimsanov Abdugafur Burievich

Assistant of the Department of Medical and Biological Chemistry of the
Termez branch of the Tashkent Medical Academy

Email: kimsanov.abdugafur@mail.ru

Orcid: 0009-0008-4510-1872

+998934248868

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15675800>

ARTICLE INFO

Received: 08th June 2025

Accepted: 15th June 2025

Online: 16th June 2025

KEYWORDS

Amino acid, benzyl
alcohol, lethal dose,
glycine, LD50, apyrogen,
glycerol.

ABSTRACT

A new drug based on the carbon structure of glycerol called 1,3-dibenzyloxy-2-glycyloxypropane has been developed, which has proven itself as a means of suppressing the nervous system. In experiments the method of obtaining this drug is not labor-intensive, and the degree of purification is also high. The presented drug is further studied in order to identify new biological properties, i.e., hypotensive, antispasmodic and M-cholinergic reactive system.

Conducted on white mice and white rats, it showed low toxicity, did not exhibit pyrogenic or irritating effects on the skin of the animal organism.

ИЗУЧЕНИЕ ОБЩЕГО ДЕЙСТВИЯ И ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ (LD 50) 1,3- ДИБЕНЗИЛОКСИ-2-ГЛИЦИЛОКСИПРОПАНА

Кимсанов Абдугафур Буриевич

Ассистент кафедры медицинской и биологической химии
Термезского филиала Ташкентской медицинской Академии

Email: kimsanov.abdugafur@mail.ru

Orcid: 0009-0008-4510-1872

+998934248868

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15675800>

ARTICLE INFO

Received: 08th June 2025

Accepted: 15th June 2025

Online: 16th June 2025

KEYWORDS

Аминокислота,
бензиловый спирт,
летальная доза, глицин,
LD50, апиноген,
глицерол.

ABSTRACT

Разработан новый препарат на основе углеродной структуры глицерола под названием 1,3 – дибензилокси-2-глицилоксипропан, который проявил себя как средство угнетающее нервную систему. В проведенных экспериментах на белых мышах и белых крысах, он проявил низкую токсичность, не проявлял пирогенного и раздражающего действия на кожу животного организма. Способ получения данного препарата не трудоемкий, а также степень очистки тоже высокая. Представленный препарат, в дальнейшем изучается в целях выявления новых биологических свойств, т. е. на гипотензивную, спазмолитическую и на М-холинореактивную систему

В каждую испытываемую группу брали по 6 мышей. Препараты вводились в возрастающих дозах. Устанавливали максимально переносимые дозы (МПД) и токсические дозы LD_{100} , затем по методу Кёрбера (М.Л. Беленький, 1963) высчитывали LD_{50}

При подсчёте LD_{50} пользовались формулой:

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{m}$$

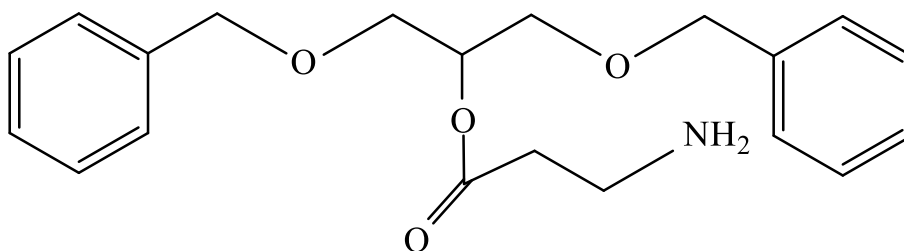
где: LD_{100} – доза изучаемого вещества, которая вызывала гибель всех животных;

d – интервал между каждыми двумя смежными дозами;

z – среднее арифметическое из числа животных у которых наблюдалась учитываемая реакция под влиянием двух смежных доз;

m – число животных в каждой группе;

Среди синтезированных производных глицерола с аминокислотами проявил интерес к биологическим испытаниям 1,3-дибензилокси - 2 - глицилоксипропан, который представлен формулой:



Введение внутривенно водного раствора препарата белым мышам в дозе 100 мг/кг вызывало через одну минуту кратковременное беспокойство, которое сменялось угнетением поведения. Животные становились неподвижными, роговичный и болевой рефлекс в течении 130-140 мин отсутствовали, по истечении этого времени мыши пробуждались, однако летальный исход в опытной группе отсутствовал. Введение дозы 150 мг/кг массы тела вызывало аналогичное состояние, которое наблюдалось около 180 мин, при этом из 6 мышей погибла 1 мышь, что дало первое данное составило LD_{16} токсичности изучаемого вещества. Увеличение вводимой дозы до 180 мг/кг массы тела приводило к глубокому угнетению состояния мышей, которое продолжалось более 200-250 минут, при этом мыши находились в боковом положении, роговичный и болевой рефлекс отсутствовали, при переворачивании на спину в исходное положение не возвращались. В проведении эксперимента летальный исход в серии опыта среди мышей отмечался в 2 случаях, что составила для расчета LD_{32} около 32% смертности от общего количества мышей взятых в группу. Дальнейшее увеличение дозы до 200 мг/кг приводило к смерти 3 мышей из шести, что составило 50% летальности животных опытной группы $\sim LD_{50}$. Для установления абсолютной токсичности вводимая доза была увеличена до 230 мг/кг, которая приводила к гибели 4 мышей из 6 не пробуждаясь, что составила примерно LD_{66} , увеличение дозы до 260 мг/кг приводило к летальному исходу 5 мышей в группе из шести, 6, что составила максимально переносимую дозу LD_{84} . Доза 300 мг/кг оказалась



абсолютно смертельной LD₁₀₀, для всех животных взятых в группу. Данные вычислений приводится в таблице 1.

Таблица 1.

Расчёт острой токсичности (LD₅₀) по Кёрберу для

1,3-дибензилокси-2-глицилоксипропана на белых мышах

Дозы, мг/кг	100 LD ₀	150 LD ₁₆	180 LD ₃₂	200 LD ₅₀	230 LD ₆₈	260 LD ₈₄	300 LD ₁₀₀
Выжило	6	5	4	3	2	1	0
Погибло	0	1	2	3	4	5	6
z	0,5						
d	50						
zd	25						

$$m = 6 \quad \Sigma(zd) = 25 + 45 + 50 + 105 + 135 + 220 = 580$$

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma(zd)}{m} = 300 - \frac{580}{6} = 300 - 97 = 203 \text{ мг/кг}$$

Для уточнения данных проведенных экспериментов согласно правилам определения острой токсичности LD₅₀ в обязательном порядке проводится установление стандартной ошибки, согласно установленной формуле Гэддама (Беленький М.Л. стр. 52) производят вычисления:

$$fLD_{50} = \sqrt{\frac{ksd}{n}}$$

s- стандарт распределения;

n – число животных в группе;

d – интервал между дозами;

k – постоянный множитель = 0,564.

Нахождение стандартной ошибки:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = \frac{260 - 150}{2} = \frac{110}{2} = 55 \text{ мг/кг}$$

$$fLD_{50} = \sqrt{\frac{ksd}{n}} = \sqrt{\frac{0,564 \times 55 \times 33}{6}} = \sqrt{170,61} \approx 13 \text{ мг}$$

Острая токсичность (LD₅₀) изученного соединения со стандартной ошибкой составила - 203 ± 13 мг/кг.

Выбор в качестве ориентира 50%-й смертности позволяет избежать возможные неоднозначности и упростить условия проведения эксперимента. Таким образом, это означает, что LD₅₀ не является смертельной дозой для всех особей: гибель некоторых особей может быть вызвана куда меньшей дозой, тогда как другие выживут при дозировке значительно выше LD₅₀. Летальная доза часто зависит от способа введения



препарата так как, большинство веществ менее токсичны, когда вводятся орально, относительно парентеральных путей введения. В связи с этим ЛД₅₀ часто указывается и связывается со способом введения в организм веществ.

Влияние препарата на температуру тела проводили на 4 особях белых беспородных крысах. Растворы препарата готовили на 0,9% ном растворе хлорида натрия. Ртутным термометром ректально замеряли температуру до введения соединения, которая составила 38,5 – 39,2 °С. Затем препарат вводили внутривентрально первым двум белым крысам в дозе 5 мг/кг, и вторым двум крысам в дозе 10 мг/кг. Через 25 – 30 минут проводили замер температуры и регистрировали температуру белых крыс, что существенных скачков температуры не наблюдалось, повторные два замера интервалом 90 минут повышения температуры у белых крыс не выявили. Соединение не проявило пирогенного действия.

Изучение раздражающего действия также проводилось на белых крысах. Выбрасывали в области спины кожу примерно 1 см², в течение 14 дней наносили каплями 10% раствор нашего препарата и ежедневно наблюдали места нанесения препарата. Наблюдения в местах нанесения препарата изменений не наблюдалось. В последние 5 -6 суток проведения опытов изменений на коже в форме покраснений или аллергических реакций не выявлено. Восстановление шерсти белых крыс в местах нанесения препарата было очевидным. Исследованный препарат не обладает раздражающим эффектом на кожу.

Выводы: Таким образом, предварительно исследованный препарат под названием 1,3 – дибензилокси – 2 – глицилоксипропан проявил себя как малотоксичный препарат, угнетающий нервную систему. Влияние на другие критерии организма, таких как температура тела не выявило изменений данного параметра, что говорит об отсутствии пирогенного эффекта у данного соединения. Также установлено, что препарат не обладает раздражающим действием на кожу. Предварительное биохимическое изучение показало, что препарат может допускаться к дальнейшему расширенному исследованию на другие параметры организма, что в перспективе имеет тенденцию как ценный фармакологический агент обладающий полезными свойствами на организм. Новое синтезированное соединение на основе молекулы глицерола, содержащее в структуре наряду с глицеролом остаток бензилового спирта и аминокислоты глицина проявило высокую биологическую активность в качестве средства угнетающего нервную систему. Проведенные испытания по выявлению биологической активности является предварительным этапом дальнейших биологических исследований данного ряда органических соединений. Экспериментально установлено, что новое соединение в испытанных дозах до 100 мг/кг не обладает летальным действием на животных, что относится к классу малотоксичных препаратов обладающих угнетающим эффектом на нервную систему.

References:

1. Беленький, М.Л. Элементы первичной оценки фармакологического эффекта / М.Л.Беленький.– Медгиз, 1963,-152 с.



2. Куценко, С.А. Основы токсикологии / С.А. Куценко. – СПб.: Фолиант, 2004. – 720 с.
3. Васильев Г.Г., Романов Д.Д. Глицериновые производные как основа для разработки новых лекарственных средств. // Российский химико-фармацевтический журнал. – 2021. – Т. 55, №6. – С. 45–52.
4. Смирнова А.А., Козлова Е.Е. Синтез и биологическая активность производных глицерола // Вопросы медицинской химии. – 2020. – Т. 66, №2. – С. 98. 105105105.