



**Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 20008 – Конкурсна сесия 2020:
„Изследване на токсичността на хидразони на бексаротен чрез прилагане
на *in vitro* и *in vivo* модели“**

Ръководител: Доц. Светлана Фоткова Георгиева, дф

Целта на настоящия научен проект е изследване токсичността на хидразони на бексаротен. За осъществяване на поставената цел ще бъде проведена II фаза от предклиничния етап при създаване на нови лекарства. Това включва извършване на ориентиран фарматоксикологичен скрининг на новосинтезираните ретиноиди на бексаротен в експерименти с плъхове порода Wistar за установяване на техните фармакологични и токсикологични ефекти върху отделни системи (нервна, сърдечно-съдова, дихателна и др.). През втората фаза се определя също средната летална доза (LD50) и остра токсична доза (LD90) при перорално въвеждане на новосинтезираните съединения.

Очакваните резултати от научния проект са свързани с определянето на потенциалната активност на бексаротенови аналози и определянето на техния фармакологичен и токсикологичен профил. Това би подпомогнало бъдещи проучвания, свързани с изясняване на профила на безопасност и действието на други групи лекарствени структури с подобна химична структура, с цел прецизиране терапията и профила на безопасност на социално значими заболявания.

Постигнати резултати:

В рамките на настоящия проект са синтезирани и охарактеризирани 7 нови хидразона на бексаротен и 4 естера на бексаротен. Синтезът на хидразоните включва *in situ* получаването на киселинен хлорид и впоследствие на естер на бексаротен, последвано от хидразинолиза и последващо взаимодействие с алдехид или кетон до получаването на съответните хидразони. Естерите са получени чрез провеждането на първия етап от синтеза на хидразони – естерификация. При синтезирането на естерите е оптимизирана реакцията на естерификация, като вместо тионилхлорид, за получаването на киселинния хлорид на бексаротен е използван оксалил хлорид, който дава по-малък брой странични продукти.

Новосинтезираните съединения са охарактеризирани посредством прилагането на основни инструментални методи за фармацевтичен анализ, като ултравиолетова и видима и инфрачервена спектрофотометрия, както и тънкослойна и високоефективна течна хроматография.

За допълнително разглеждане на биологичната активност на съединенията е извършен *in vitro* анализ, включващ използването на метаболитни модели на черен дроб, чернодробна S9 фракция и кожа. Този анализ цели определяне на потенциалната метаболитна активност и токсичност на изследваните съединения. Резултатите показваха различна метаболитна активност при всички анализирани съединения, както и възможност за свързване с протеини и ДНК. По време на анализа също е установен и потенциала на естерите за приложение като *prodrug* лекарства, с възможност за преминаване на хематоенцефалната бариера, предоставяйки възможност за лечение на различни заболявания, свързани с централната нервна система. Този подход може да бъде от особено значение за борбата със заболявания като болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон и шизофрения.

За *in vivo* анализа е проведен опит за определяне на остра орална токсичност на различни дози бексаротен, някои хидразони на бексаротен и на етиловия естер на бексаротен върху опитни плъхове порода Wistar. Изследваните дози са в интервала от 500 до 2000 mg/m². При третирането на опитните животни с най-ниската доза от двата хидразона се наблюдава леталитет при цялата експериментална група. Въпреки че не са открити признаци за остра орална токсичност на бексаротен и етиловия му естер след еднократно приложение в дози, надхвърлящи терапевтичните на бексаротен, се наблюдават значими разлики в някои основни биохимични параметри (ASAT, ALAT, CRP) и в хемолитичния профил. Получените резултати са обосновка за провеждането на бъдещи по-дългосрочни изследвания на възможните токсични ефекти при по-голям брой групи.