

ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ

УДК 615.032.38.065

ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ОКСАЗОЛВМІСНОГО ПЕПТИДОМІМЕТИКА ПРИ ВНУТРІШНЬОШЛУНКОВОМУ ВВЕДЕННІ

Седько К.В.¹, Ніженковська І.В.¹, Броварець В.С.², Головченко О.В.²¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, м. Київ, Україна

Резюме. Пошук нових ефективних та малотоксичних фармакологічно активних речовин, здатних проявляти вазотропну дію, залишається актуальним науковим напрямком. Однією з таких сполук, що, за результатами попередніх досліджень, проявляє судинорозширюючу дію, є новосинтезований ОВП-1 (оксазолемісний пептидоміметик), проте даних щодо його токсичності немає.

Мета роботи – визначення гострої токсичності ОВП-1.

Експеримент проводили із використанням експрес-методу “limit test”. Для визначення гострої токсичності взято 11 самок та 11 самців білих нелінійних мишей. Оксазолемісний пептидоміметик вводили в дозі 5000 мг/кг внутрішньошлунково. Зважаючи на те, що досліджувана фізіологічно активна сполука була нерозчинною у рекомендованих розчинниках, був використаний альтернативний органічний розчинник – диметилсульфоксид.

За результатами проведених досліджень LD₅₀ ОВП-1 для самців та самок становить понад 5000 мг/кг за внутрішньошлункового введення, що дозволяє віднести дану сполуку до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки”.

Ключові слова: оксазолемісний пептидоміметик, гостра токсичність, внутрішньошлункове введення, миші, limit test.

Вступ. Поширеність патологій серцево-судинної системи, серед яких істотну частку складає артеріальна гіпертензія, визначає наявність проблеми фармакологічної корекції хронічно підвищеного артеріального тиску, що є одним з найважливіших питань сучасної медицини [6]. Незважаючи на існування значної кількості лікарських засобів, дія яких спрямована на усунення дисфункцій судинної стінки, пошук нових ефективних та малотоксичних фармакологічно активних речовин, здатних проявляти вазотропну дію, залишається актуальним науковим напрямком [4, 8].

За даними попередніх досліджень в експериментах на ізольованих сегментах низхідної частини грудної аорти шурів була встановлена судинорозширююча активність нової оригінальної сполуки ОВП-1 – оксазолемісного пептидоміметика (діетилового естеру 5-алкіламіно-2{N-[N-бензоіл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил}-1,3-оксазол-4-ілфосфонової кислоти), що вказує на перспективність означеної речовини для подальшого доклінічного дослідження [3]. Тому враховуючи вищенаведене, логічним продовженням було подальше вивчення гострої токсичності даної фізіологічно активної сполуки.

Мета роботи – визначення гострої токсичності оксазолемісного пептидоміметика.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був ОВП-1, синтезований в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України [5]. Експеримент проводили із вико-

ристанням експрес-методу “limit test”, що дозволяє швидко оцінити клас токсичності нової сполуки, для якої передбачають низьку токсичність без залучення значного числа тварин [9].

Для дослідження було обрано внутрішньошлунковий шлях введення, як той, що забезпечує системний вплив, і є ймовірним для клінічного використання [1]. Для визначення гострої токсичності взято 11 самок та 11 самців білих нелінійних мишей вагою 20±2 г. Згідно із протоколом дослідження за методом “limit test”, субстанцію ОВП-1 вводили у дозі 5000 мг/кг внутрішньошлунково спочатку одній особині за допомогою зонду (шприц 1 мл, градуований із ціною поділки 10 мкл, виробник Vogmark, Польща). Якщо перша особина виживала, субстанцію дозою 5000 мг/кг додатково вводили ще двом особинам. У разі загибелі однієї із цих двох особин, в експеримент додатково вводили ще дві особини. Таким чином, загальна кількість тварин у дослідній групі становила 5. За смертністю тварин робили висновок щодо того, чи перевищує LD₅₀ 5000 мг/кг. За подібною схемою контрольній групі вводився розчинник – диметилсульфоксид (виробник “Arterium/Галичфарм”) в об'ємі, еквівалентному до того, який використали для тварин дослідної групи. Група інтактних тварин складалася з 3 особин кожної статі.

Обґрунтування вибору розчинника. Зважаючи на те, що досліджувана фізіологічно активна сполука була не-

розчинною у рекомендованих розчинниках [1], був використаний альтернативний органічний розчинник – диметилсульфоксид (ДМСО), що характеризується низькою токсичністю та використовується у якості розчинника в біомедичних дослідженнях [7, 10]. У попередніх дослідженнях встановлено, що оксазолімісний пептидоміметик є доброзрозчинним у ДМСО [3, 5]. Для токсикологічних досліджень сполуку розчинили в ДМСО у співвідношенні 1:2.

Догляд за тваринами та їх евтаназію здійснювали відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей, і Закону України №3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”. Тварин утримували на звичайному збалансованому харчовому раціоні і вільному доступі до води [2] в умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. За 3 години до початку експерименту миші були позбавлені корму. Під час голодування вода забезпечувалась *ad libitum*. Протягом перших 48 годин після введення досліджуваної сполуки спостерігали за смертністю, поведінкою мишей. Тварин досліджували протягом наступних 14 днів після введення. Особини, що вижили, були виведені з експерименту шляхом декапітації із застосуванням інгаляційного наркозу (хлороформного) [1, 2]. Всі тварини підлягали розтину, у них були вилучені внутрішні органи для подальших досліджень (печінка, нирки, селезінка, серце, легені, головний мозок).

Статистичну обробку результатів виконували за допомогою програми Biostat 2009 v 5.8.4. (виробник – AnalystSoft).

Залежно від нормальності розподілу порівнюваних рядів дослідні групи порівнювалися з контрольною або із використанням критерію Стьюдента для незалежних вибірок і з вихідним значенням за допомогою парного критерію Стьюдента, або за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для груп із малою вибіркою. Рівень значущості для всіх критеріїв становив 0,05.

Результати та їх обговорення. *Клінічні спостереження.* В перші хвилини після введення субстанції ОВП-1 відмічали такі ознаки інтоксикації, як значне пригнічення рухової активності (самці №1, №2; самки №1, №2), часте дихання (самець №2, самка №2). Одна із досліджуваних тварин (самка №1) зайняла вертикальне положення в

клітці, опираючись на її стінку, що може бути проявом подразнення кишкового тракту.

Через 3,5 год у однієї особини (самець №2) спостерігали періодичний тремор, пілоерекцію. При спробі пересуватися тварина втрачала рівновагу, завалюючись на бік. Загибель цієї особини відбулася через 5 год після введення досліджуваної субстанції.

Через 24 год більшість досліджуваних тварин відновили нормальні функції (апетит, активність) та в цілому не відрізнялись від інтактних за поведінкою та станом покривів. Однак, в групі самок у миші № 1 відмічали підвищену збудливість у відповідь на дотик. Загибель особини №2 з групи самок, яким вводили ОВП-1, відбулася через 28 год після введення сполуки.

Таким чином, у групах самців та самок загинуло по одній особині із трьох, внаслідок чого субстанцію ввели двом додатковим мишам (№4 та №5). В перші години після введення ці особини виявляли подібні симптоми інтоксикації, однак відновлювали нормальну життєдіяльність вже протягом 24 годин.

Паралельно провели введення ДМСО у групі контролю розчинника. Зважаючи на те, що смертності в цій групі не спостерігали, загальна кількість тварин становила три. Загалом особливих клінічних ознак у тварин з цієї групи не спостерігали, поведінка та покриви тварин не відрізнялись від таких у інтактних тварин.

Маса тіла тварин. Дані щодо динаміки маси тіла тварин впродовж експерименту підсумовані у табл. 1.

Загалом спостерігали позитивну динаміку набору маси у всіх групах експериментальних тварин. В групі ОВП-1 – самці статистично значущий приріст маси становив 13,44% на 14-й день відповідно. В групі ОВП-1 – самки статистично значуще збільшення маси тіла, яке становило 9,69%, відмітили тільки на 14-у добу.

В контрольних групах тварин (інтакт і контроль розчинника) статистично значуще збільшення маси тіла фіксували, починаючи із 7-го дня експерименту.

Дані щодо масових коефіцієнтів внутрішніх органів наведені у табл. 2. Виявили наступне: масовий коефіцієнт печінки в групі ДМСО-самки був статистично значущо меншим на 21,93% в порівнянні з інтактними тваринами, а в групі ОВП-1 – самці масовий коефіцієнт серця був на 15,49% меншим в порівнянні з інтактними тваринами.

Таблиця 1.

Динаміка маси тіла експериментальних тварин при дослідженні гострої токсичності ОВП-1

Групи тварин	Маса тварин, г			
	Вихідні дані	3 доба	7 доба	14 доба
самці				
Інтактні	19,57±0,67	20,60±1,31	22,80±1,23*	25,97±1,53*
Контроль розчинника (ДМСО)	21,17±1,04	22,75±0,98	24,40±1,15*	26,83±1,26*
ОВП-1 (5000 мг/кг)	19,68±0,46	19,90±1,04	20,70±0,43*	22,33±1,26*
самки				
Інтактні	19,57±0,78	20,60±0,82	22,80±1,11*	25,97±1,07*
Контроль розчинника (ДМСО)	21,17±0,17	22,75±0,21*	24,40±0,95*	26,83±2,03*
ОВП-1 (5000 мг/кг)	21,06±0,78	21,75±0,82	22,33±1,1	23,10±1,07*

Примітка: * – значення статистично значущо відрізняється від вихідного ($p < 0,05$)

Розтин тварин. При розтині мишей, які загинули протягом перших 24 год після введення оксазолвмісного пептидоміметика (самець №2 та самка №2) відмічали наступні особливості: ознаки подразнення кишківника (виражена гіперемія судин), зміна кольору печінки, виражене збільшення жовчного міхура, зменшення розмірів селезінки, здуття шлунку, наповненого сумішшю субстанції з великою кількістю шлункового соку, виражена гіперемія судин головного мозку. Результати щодо розтину тварин наведені табл. 3.

Смертність тварин та висновок щодо LD₅₀ субстанції. Зіставивши отримані дані із послідовностями смертності мишей, які графічно підсумовані у табл. 4, ми дійшли до висновку, що ОВП-1 має LD₅₀ вищу за 5000 мг/кг та може бути віднесений до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки” [1]. У групах із введенням розчинника ДМСО не зафіксовано смертей тварин, що є додатковим свідченням його низької токсичності при виборі як розчинника для досліджуваної субстанції.

Таблиця 2.

Масові коефіцієнти внутрішніх органів мишей за внутрішньошлункового введення ОВП-1

Групи тварин	Масовий коефіцієнт (M±m)						
	печінка	права нирка	ліва нирка	селезінка	серце	легені	головний мозок
самці							
Інтактні	7,21± 0,84	0,90± 0,12	0,85± 0,14	1,08± 0,06	0,82± 0,05	1,21± 0,09	2,19± 0,11
Контроль розчинника (ДМСО)	6,60± 0,52	1,08± 0,05	1,02± 0,03	1,12± 0,35	0,82± 0,10	1,17± 0,11	2,21± 0,06
ОВП-1 (5000 мг/кг)	6,99± 0,56	1,01± 0,07	0,84± 0,03	0,90± 0,28	0,70*± 0,04	1,24± 0,19	2,30± 0,09
самки							
Інтактні	7,93± 0,43	0,84± 0,10	0,81± 0,08	0,86± 0,11	0,87± 0,04	1,28± 0,12	2,48± 0,36
Контроль розчинника (ДМСО)	6,19± 0,57*	0,93± 0,07	0,88± 0,08	0,80± 0,19	0,80± 0,04	1,06± 0,07	2,34± 0,09
ОВП-1 (5000 мг/кг)	6,85± 1,06	0,88± 0,12	0,85± 0,16	0,79± 0,09	0,81± 0,15	1,51± 0,46	2,56± 0,09

Примітка: * – значення статистично значущо відрізняється від вихідного (p<0,05).

Таблиця 3.

Результати розтину тварин в експерименті із внутрішньошлунковим введенням ОВП-1

Групи тварин	Виявлені макроскопічні особливості при розтині	
	самці	
Інтактні	№1–3 – без особливостей.	
Контроль розчинника (ДМСО)	№1–3 – без особливостей.	
ОВП-1 (5000 мг/кг)	№2 – шлунок заповнений субстанцією та шлунковим соком. Гіперемія судин головного мозку. №3 – ознаки закрепи (накопичення калових мас) в товстому кишечнику.	
самки		
Інтактні	№1–3 – без особливостей.	
Контроль розчинника (ДМСО)	№1–2 – без особливостей. №3 – гіперемія судин кишківника.	
ОВП-1 (5000 мг/кг)	№1 – здуття кишківника, гіперемія судин арахноїдальної оболонки головного мозку. №2 – ознаки подразнення кишківника (виражена гіперемія судин). Зміна кольору печінки. Виражене збільшення жовчного міхура. Зменшення розмірів селезінки, здуття шлунку, наповненого сумішшю субстанції з великою кількістю шлункового соку. Виражена гіперемія судин головного мозку. №4 – гіперемія судин очеревини та кишківника. Зміна кольору нирок, розширення коронарних артерій серця. Візуальне збільшення надпирників. №3, №5 – без особливостей.	

Таблиця 4.

Графічне відображення смертності тварин у експерименті із внутрішньошлункового введення ОВП-1 за методом “limit test”

Група	Послідовність	Вижило тварин/всього тварин
ОВП-1-самці	o x o o o *	4/5
ОВП-1-самки	o x o o o	4/5
ДМСО-самки	o o o	3/3
ДМСО-самці	o o o	3/3

Примітка: * – графічне зображення послідовності тварин, яким вводили субстанцію, “%” - тварина вижила, “x” - тварина загинула.

Отже, проведеними дослідженнями встановлені певні особливості токсичної дії оксазолмісного пептидоміметика на організм експериментальних тварин. Грунтуючись на даних клінічних спостережень (пригнічення рухової активності, тремор, втрата рівноваги при пересуванні), а також на результатах розтину окремих особин (гіперемія судин головного мозку), можна зробити припущення, що субстанція має центральний ефект. Ознаки гіперемії судин тонкої та товстої кишок і очеревини, наявність великої кількості шлункового соку в особин, що гинули в перші 24 год після введення свідчать про можливу подразнюючу дію досліджуваної сполуки на слизові оболонки шлунково-кишкового тракту. Отримані дані із зниження масових коефіцієнтів окремих внутрішніх органів тварин потребують подальшого більш ґрунтовного вивчення.

Варто також відмітити хорошу переносимість експериментальними тваринами речовини-розчинника – диметилсульфоксиду, який не є стандартним розчинником для досліджень з гострої токсичності. Оскільки у тварин, яким вводили ДМСО, не спостерігали вищезгаданих клінічних ознак та не відмічали макроскопічних особливостей при розтині, їх поява у дослідних групах пов'язана саме із введенням ОВП-1.

Висновки.

1. LD₅₀ досліджуваного ОВП-1 (оксазолмісного пептидоміметика) для самців та самок становить понад 5000 мг/кг за внутрішньошлункового введення, що дозволяє віднести дану субстанцію до V класу токсичності “практично нетоксичні сполуки”.

2. Введення диметилсульфоксиду контрольній групі мишей не призвело до їх смертності, а також появи симптомів, що спостерігались при введенні ОВП-1. Це свідчить про низьку токсичність обраного розчинника.

Конфлікт інтересів: дане дослідження конфлікту інтересів немає.

Джерела фінансування: це дослідження не отримало ніякої фінансової підтримки від державної, громадської чи комерційної організації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів / гол.ред. Стефанов О. В. – К.: Авіценна, 2001. – С. 59–90.
2. Кожемякін, Ю.М. Науково-методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
3. Ніженковська, І.В. Вивчення вазоактивних властивостей діетилового ефіру 5-алкіламіно-2-[N-[N-бензоїл-(4-метилбензиліден) гліцил] амінометил]-1,3-оксазол-4-іл фосфонової кислоти на ізольованій аорті щурів / І.В. Ніженковська, О.В. Романенко, К.В. Седько, М.М. Груша, В.С. Броварець, О.В. Головченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2015. – №6 (46). – С. 76-83.
4. Стрільць, О.П. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку антигіпертензивних лікарських препаратів / О.П. Стрільць, Ю.Л. Стрельникова, Л.С. Стрельников // Запорозький медичний журнал. – 2011. – Том 13, №4. – С. 54-55.

5. Яковенко, І.Н. Синтез і дослідження вазоактивних властивостей нових фосфорильованих пептидоміметиків / І.Н. Яковенко, О.І. Лукашук, К.М. Кондратюк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2013. – Том 11, №3. – С. 44 – 50.

6. Domenighetti, G. Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial hypertension / G. Domenighetti // Swiss Med Wkly. – 2007. – №137. – P. 331-336.

7. Material Safety Data Sheet Dimethylsulfoxide [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.sciencelab.com/>.

8. Nizhenkovska, I.V. The influence of a new uracil derivative Carbicyl on myocardium bioenergetics processes / I.V. Nizhenkovska / American Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 3 (4). – P. 162-166.

9. OECD Test Guideline 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure [Adopted 2008-10-03] [Електронний ресурс] / Режим доступу: <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecdtg425.pdf>.

10. Rosen, H. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in acute toxicity determinations / H. Rosen, A. Blumenthal, R. Panasevich, J. McCallum // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1965. – Vol. 120, №2. – P. 511 – 514.

REFERENCES

1. Stefanov, O. V. ed. (2001). Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv, Ukraine: Avitsenna, P. 59–90.

2. Kozhemiakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., Sajfetdinova, H.A. (2002). Naukovo-metodychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific guidelines for keeping laboratory animals and work with them]. Kyiv, Ukraine: Avitsena, 156.

3. Nizhenkovska, I.V., Romanenko, O.V., Sed'ko, K.V., Grusha, M.M., Brovarets', V.S., Golovchenko, O.V. (2015). Vyvchennia vazoaktyvnykh vlastyvostryy dietylovoho efiru 5-alkilamino-2-[N-[N-benzoyl-(4-methylbenzyliden) glycidyl] aminomethyl]-1,3-oxazol-4-yl fosfonovoi kysloty na izol'ovaniy aorti schuriv [Study of vasoactive properties of diethyl ester 5-alkylamino-2-[N-[N-benzoyl-(4-methylbenzyliden) glycidyl] aminomethyl]-1,3-oxazole-4-yl phosphonic acid on isolated rat aorta]. Pharmacology and medical toxicology, 6 (46), 76-83.

4. Strilets', O.P., Strel'nykova, Yu.L., Strel'nykov, L.S. (2011). Analiz vitchyznianoho farmatsevtichnoho rynku antyhipertenzyvykh likars'kykh preparativ [Analysis of the domestic pharmaceutical market of antihypertensive drugs]. Zaporozhye Medical Journal, 13, (4), 54-55.

5. Yakovenko, I.N., Lukashuk, O.I., Kondratiuk, K.M. (2013). Syntez i doslidzhennia vazoaktyvnykh vlastyvostryy novykh fosforyl'ovanykh peptydomimetyktiv [Synthesis and research of vasoactive properties of new phosphorylated peptidomimetics]. Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry, 11 (3), 44 – 50.

6. Domenighetti, G. (2007). Prognosis, screening, early detection and differentiation of arterial hypertension. Swiss Med Wkly, 137, 331-336.

7. Material Safety Data Sheet Dimethylsulfoxide. Available at : <http://www.sciencelab.com/>.

8. Nizhenkovska, I.V. (2015). The influence of a new uracil derivative Carbicyl on myocardium bioenergetics processes. American Journal of Clinical and Experimental Medicine, 3 (4), P. 162-166.

9. OECD Test Guideline 425: Acute Oral Toxicity – Up-and-Down-Procedure [Adopted 2008-10-03]. Available at : <https://ntp.niehs.nih.gov/iccvam/suppdocs/feddocs/oecd/oecdtg425.pdf>.

10. Rosen, H., Blumenthal, A., Panasevich, R., McCallum, J. (1965). Dimethyl sulfoxide (DMSO) as a solvent in acute toxicity determinations. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 120 (2), 511 – 514.

**ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ
ОКСАЗОЛСОДЕРЖАЩЕГО ПЕПТИДОМИМЕТИКА
ПРИ ВНУТРИЖЕЛУДОЧНОМ ВВЕДЕНИИ**

Седько Е.В.¹, Ниженковская И.В.¹,
Броварец В.С.², Головченко А.В.²

¹Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

²Институт биоорганической химии
и нефтохимии НАН Украины, г. Киев, Украина

Резюме. Поиск новых эффективных и малотоксичных фармакологически активных веществ, имеющих вазотропное действие, остается актуальным научным направлением. Одним из таких соединений, которое, согласно результатам предыдущих исследований, проявляет сосудорасширяющее действие, является ново-синтезированный ОСП-1 (оксазолсодержащий пептидомиметик), при этом данных, касающихся его токсичности, нет.

Цель работы – определение острой токсичности ОСП-1.

Эксперимент проводили с использованием экспресс-метода "limit test". Для определения острой токсичности взяли 11 самок и 11 самцов белых нелинейных мышей. Оксазолсодержащий пептидомиметик вводили в дозе 5000 мг/кг внутривентриально. Ввиду того, что исследуемое физиологически активное соединение было нерастворимым в рекомендуемых растворителях, был использован альтернативный органический растворитель – диметилсульфоксид.

Согласно результатам проведенных исследований LD₅₀ ОСП-1 для самцов и самок составляет более 5000 мг/кг при внутривентриальном введении, что позволяет отнести данное соединение к V классу токсичности "практически нетоксичные соединения".

Ключевые слова: оксазолсодержащий пептидомиметик, острая токсичность, внутривентриальное введение, мыши, limit test.

**STUDIES OF ACUTE TOXICITY OF OXAZOLE
CONTAINING PEPTIDOMIMETICS
AT INTRAGASTRIC ADMINISTRATION**

K.V. Sedko¹, I.V. Nizhenkovska¹,
V.S. Brovarets², A.V. Golovchenko²

Bogomolets National Medical University,
Kyiv, Ukraine

²Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine

Summary. The search for new effective and low-toxic pharmacologically active substances which develop the vasotropic action, is an actual scientific direction. One of these compounds, which has the vasodilator effect by the results of previous studies, is a new synthesized OCP-1 (oxazole containing peptidomimetics), but data regarding its toxicity none.

Purpose – to determine the acute toxicity of OCP-1.

The experiment was performed using an express method "limit test". To determine the acute toxicity it was taken 11 females and 11 males nonlinear white mice. Oxazole containing peptidomimetics administered at a dose of 5000 mg/kg intragastric. Given the fact that studied physiologically active compound is insoluble in the recommended solvents it was used alternative organic solvent – dimethyl sulfoxide.

By the results of research LD₅₀ of OCP-1 for males and females is more than 5000 mg/kg by intragastric administration, this compound can be attributed to the V class of toxicity "practically non-toxic compounds."

Key words: oxazole containing peptidomimetics, acute toxicity, intragastric administration, mice, limit test.