

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ДИАЗИНОНА ПЯТД1 НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

А. В. Воронков¹, С. А. Лужнова², С. А. Осыченко¹, Н. М. Габитова²

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России,
²ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России,
г. Астрахань, Россия

В эксперименте на 60 крысах линии «Wistar» обоего пола проведено сравнительное исследование влияния курсового введения нового производного диазинона под шифром ПЯТd1 и препарата дапсон на гемограмму периферической крови и показатели тромбоцитов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что курсовое введение препарата дапсон оказало токсическое влияние на гематологические показатели состава периферической крови, морфофункциональные характеристики эритроцитов и мегакариоцитопоэз у крыс обоего пола, тогда как при применении соединения ПЯТd1 данных негативных эффектов отмечено не было, что обуславливает его перспективность для дальнейшей разработки.

Ключевые слова: дапсон, эритроциты, тромбоциты, гемолитическое влияние, производное диазинона.

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF PYATD1, THE NEW DERIVATIVE OF DIAZINON, ON SOME PERIPHERAL BLOOD INDICATORS IN RATS OF BOTH SEXES

A. V. Voronkov¹, S. A. Luzhnova², S. A. Osychenko¹, N. M. Gabitova²

¹Pyatigorsky Medical and Pharmaceutical Institute, the branch of VolgSMU of the Ministry of Health of Russia,
²FGBU «Research Institute for the study of leprosy» of the Ministry of Public Health of Russia,
Astrakhan, Russia

The experiment on 60 Wistar line rats of both sexes was conducted to perform a comparative analysis of the effect of the administration of the new derivative of diazinon encoded as PYaTd1 and the drug of dapsone on the peripheral blood hemogram and platelet parameters. The obtained findings demonstrated that the course administration of the drug of dapsone had a toxic effect on hematologic parameters of peripheral blood, morphological and functional characteristics of red blood cells and megakaryocytopoiesis in rats of both sexes, whereas when the PYaTd1 compound was administered these adverse effects were registered, which makes its further development promising.

Key words: dapsone, erythrocytes, platelets, hemolytic influence, derivative diazinon.

В настоящее время при лечении многих заболеваний, особенно хронических, все чаще отмечается риск развития острых гемолитических состояний, возникающих в связи с длительным приемом лекарственных препаратов. Наиболее часто этот побочный эффект возникает при приеме противомикробных препаратов [5]. По литературным данным, дапсон (4,4'-сульфонилбис [безноламин]) — производное сульфона — является одним из препаратов выбора в схемах лечения лепры. Вместе с тем, он используется при терапии многих других заболеваний, таких как туберкулез, герпетиформный дерматит Дюринга, пневмоцистная пневмония, а также для профилактики малярии, токсоплазмоза и др. Самые частые побочные эффекты данного препарата: дозозависимый гемолиз с понижением уровня гемоглобина и повышением числа ретикулоцитов, метгемоглобинемия, агранулоцитоз, гипопластическая анемия [3, 8]. В связи с этим представляется актуальным поиск новых соединений, обладающих фармакологической активностью в отношении микобактерии лепры, но проявляющих меньшую токсичность по сравнению с дапсоном.

Новое соединение, принадлежащее к классу ациклических предшественников 1,3-диазинона-4 под шиф-

ром ПЯТd1, как показывает первичный скрининг *in vitro*, обладает антимикобактериальной активностью [1, 4], что позволяет считать его перспективным для дальнейшей разработки.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценка влияния 30-дневного применения соединения ПЯТd1 на некоторые показатели периферической крови крыс.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 60 крысах линии «Wistar» обоего пола, весом 190—205 г (на момент начала эксперимента). Животные содержались на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к корму и воде. После двухнедельного карантина крысы были распределены на 6 групп по 10 особей в каждой.

Группы 1 (самцы) и 2 (самки) являлись контрольными и получали эквивалентный объем дистиллированной воды из расчета 2 мл на 200 г веса животного. Животным групп 3 (самцы) и 4 (самки) вводили дапсон, 5 (самцы) и 6 (самки) — соединение ПЯТd1. Вещества вводили через зонд в желудок 1 раз в день в утреннее время в течение

30 дней в дозе 25 мг/кг (соответствует по эффективности 100 мг/кг в день для человека) [3].

Забор крови осуществляли из подъязычной вены. Кровь стабилизировали гепарином (50 ЕД/мл). Показатели крови определяли с использованием системы ветеринарного автоматического гематологического анализа BC 2800vet (Mindray).

Все манипуляции проводили согласно требованиям по гуманному обращению с животными [6, 7].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программ «BIOSTAT 2009». Показатель достоверности различий определяли по *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что введение соединения ПЯТd1 в течение 30 дней у крыс-самцов не вызывает изменения количества эритроцитов и уровня гемоглобина периферической крови, в то время как при применении препарата сравнения (дапсон) данные показатели статистически значимо снижаются (табл. 1). Среднее содержание гемоглобина в эритроците, коэффициент вариации остаются идентичными контролю, уровень гематокрита сопоставим с количеством эритроцитов и аналогичным показателем у крыс, не подвергавшимся воздействию.

У животных, получавших дапсон, наблюдается повышение среднего содержания гемоглобина, что вполне согласуется со значительным снижением в крови количества эритроцитов. Коэффициент вариации эритроцитов статистически достоверно увеличивается, что свидетельствует о негативной нагрузке на систему крови [9].

Как известно, морфофункциональные характеристики, обеспечивающие целостность эритроцитов, способны изменяться под влиянием ряда факторов, в том числе под воздействием лекарственных препаратов, что может привести к снижению их резистентности. Распаду эритроцитов предшествует их сферуляция и набухание, что характеризует такой показатель крови, как средний объем эритроцита [9]. Под действием соединения ПЯТd1 после 30-дневного курса у крыс-самцов наблюдается в сравнении с контролем незначительное (на 3 %), но статистически достоверное повышение среднего объема эритроцитов, по-видимому, компенсированное, что подтверждается тенденцией к повышению их количества. В сравнении, такой же курс препарата дапсон способствует увеличению среднего объема эритроцитов на 35 % (табл. 1) при снижении их количества на 25 %, что свидетельствует о необратимости гемолитического влияния дапсона [9].

У крыс-самок после курсового введения соединения ПЯТd1 не выявлено каких-либо значимых изменений показателей красной крови (табл. 1). В условиях же применения дапсона у животных наблюдали тенденцию к снижению количества эритроцитов и гемоглобина, а средний объем и коэффициент вариации эритроцитов были статистически достоверно выше, чем в контрольной группе самок.

Наряду с эритроцитами, важным клеточным элементом внутреннего гемостаза являются тромбоциты, которые представляют собой не только компоненты свертывающей системы крови, но и оказывают ангиотрофическое действие и участвуют, выделяя факторы роста, в регенерации поврежденных тканей. Известно, что некоторые лекарственные препараты способны влиять на количественные и качественные характеристики

Таблица 1

Влияние курсового введения соединения ПЯТd1 и дапсона на показатели гемограммы крыс

Показатели	Группы		
	контроль, <i>n</i> = 10	дапсон, <i>n</i> = 10	ПЯТd1, <i>n</i> = 10
	самцы		
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,6 ± 0,2	4,95 ± 0,20****	6,8 ± 0,2
Гемоглобин, г/л	140,6 ± 4,6	127,30 ± 2,95*	138,0 ± 2,7
Гематокрит, %	33,6 ± 1,2	33,9 ± 0,2	35,8 ± 1,1
Средний объем эритроцита, фл	50,7 ± 0,7	68,86 ± 1,50****	53,12 ± 0,60**####
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	21,2 ± 0,3	26,1 ± 1,1****	20,5 ± 0,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	419,8 ± 10,7	379,9 ± 12,5**	386,6 ± 5,7**
Коэффициент вариации эритроцитов, %	10,9 ± 0,3	14,8 ± 0,4****	11,1 ± 0,3
	самки		
Эритроциты, 10 ¹² /л	6,0 ± 0,2	5,8 ± 0,2	6,5 ± 0,3
Гемоглобин, г/л	131,3 ± 2,7	124,6 ± 2,5	136,6 ± 2,9
Гематокрит, %	32,5 ± 1,1	32,7 ± 1,2	35,0 ± 1,3
Средний объем эритроцита, фл	53,9 ± 0,4	56,6 ± 0,7***	52,7 ± 0,4
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	21,9 ± 0,4	21,6 ± 0,6	18,5 ± 2,1
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	405,9 ± 6,9	383 ± 7,4 *	387,6 ± 10,3
Коэффициент вариации эритроцитов, %	10,4 ± 0,2	12,2 ± 0,2****	10,4 ± 0,06

p*_к < 0,05; *p*_к < 0,02; ****p*_к < 0,01; *****p*_к < 0,001 относительно контроля. #####*p*_д < 0,001 относительно «дапсона».

тромбоцитов [2]. Нами был проведен сравнительный анализ влияния курсового введения соединения ПЯТd1 и дапсона на некоторые показатели тромбоцитов.

Введение препарата дапсон в течение 30 дней приводило к изменению количественных и качественных характеристик тромбоцитов как у самцов, так и у самок (табл. 2). В частности, в сравнении с контролем у крыс обоего пола наблюдали статистически достоверное

уменьшение их числа и снижение показателей тромбоцита. При этом средний объем тромбоцитов и широта их распределения по объему (коэффициент вариации) возрастали, что свидетельствует о нарушении процесса мегакариоцитопоэза по действием дапсона [9].

Курсовое введение соединения ПЯТd1 значимых изменений показателей тромбоцитов не вызвало (табл. 2).

Таблица 2

Показатели тромбоцитов крыс при курсовом введении соединения ПЯТd1 и дапсона

Показатели	Группы		
	контроль, n = 10	дапсон, n = 10	ПЯТd1, n = 10
	самцы		
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	450,2 ± 30,5	311,1 ± 22,2**	453,9 ± 38,5
Средний объем тромбоцитов, фл	4,8 ± 0,07	5,7 ± 0,3***	5,0 ± 0,1
Кoeffициент вариации тромбоцитов, %	16,2 ± 0,1	17,3 ± 0,5**	16,5 ± 0,2
Тромбокрит, %	0,21 ± 0,01	0,16 ± 0,01**	0,23 ± 0,02
	самки		
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	489,5 ± 39,9	258,5 ± 59,6 ***	524,6 ± 26,6
Средний объем тромбоцитов, фл	4,70 ± 0,07	5,9 ± 0,2****	4,7 ± 0,1
Кoeffициент вариации тромбоцитов, %	16,20 ± 0,08	17,5 ± 0,3****	16,1 ± 0,1
Тромбокрит, %	0,23 ± 0,02	0,14 ± 0,03 **	0,26 ± 0,01

* $p_k < 0,05$; ** $p_k < 0,02$; *** $p_k < 0,01$; **** $p_k < 0,001$ относительно контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало, что 30-дневное введение производного диазинона под шифром ПЯТd1, в отличие от основного противолепрозного препарата дапсон, не оказывает токсического влияния на морфофункциональные характеристики эритроцитов и мегакариоцитопоэза, что обуславливает его перспективность для дальнейшей разработки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронков А. В., Кодониди И. П., Лужнова С. А. и др. Изучение влияния соединения ПЯТd1 на динамику веса и массовый коэффициент органов животных // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 2 (Ч. 15). — С. 3319—3322.
2. Козинец Г. И., Высоцкий В. В., Погорелов В. М., Еровиченков А. А., Малов В. А. Кровь и инфекция. — М.: Три-ада-фарм, 2001. — С. 456.
3. Лужнова С.А., Абдрешева Р.Ж. Коррекция альфа-токоферолом структурно-функционального статуса эритроцитов старых крыс при введении дапсона // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 10. — С. 344—348.
4. Лужнова С. А., Габитова Н. М., Воронков А. В., Кодониди И. П., Ловягина С. А., Сочнев В. С. Оценка антимикобактериальной активности новых производных диазинона // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — №2. — С. 2377—2380.

5. Николаева Л. Л., Оборотова Н. А., Санарова Е. В., Ланцова А. В., Бунятян Н. Д. Причины возникновения и методы обнаружения гемолитической анемии, вызванной лекарственными препаратами // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 35—40.

6. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / Под общ. ред. Н. Н. Каркищенко, С.В. Грачёва. — М., 2010. — 345 с.

7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012.

8. *Ghu G. I., Stiller M. G.* Dapsone and sulfones in dermatology overview and update // *Journal of the American Academy of dermatology*. — 2001. — Vol. 45. — №3. — P. 420—434.

9. *Gavilanes M. C., Palacio A. L., Chellini P. R., et al.* Dapsone hypersensitivity syndrome in a lepromatous leprosy patient. — A Case Report // *Lepr.Rev.* — 2015. — Vol. 86, № 2. — P.186—190.

Контактная информация

Воронков Андрей Владиславович — д. м. н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, e-mail: prohor.77@mail.ru