

УДК 616-022:615.015.4.032:616-092.9

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СОЕДИНЕНИЯ ПЯТД1 НА ДИНАМИКУ ВЕСА И МАССОВЫЙ КОЭФФИЦИЕНТ ОРГАНОВ ЖИВОТНЫХ

¹Воронков А.В., ¹Кодониди И.П., ²Лужнова С.А., ¹Ловягина С.А.,
¹Авраменко Н.С., ¹Сочнев В.С., ³Воронкова М.П., ²Габитова Н.М.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава
России, Пятигорск, e-mail: prohor.77@mail.ru;

²ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Астрахань;

³Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

Изучено влияние соединения ПЯТd1 и препарата дапсон на динамику веса и массовый коэффициент внутренних органов крыс обоего пола при длительном (30 дней) ежедневном внутрижелудочном введении в дозе 25 мг/кг. В результате изучения некоторых параметров хронической токсичности соединения ПЯТd1 и препарата дапсон не наблюдалось гибели животных. В динамике массы тела животных не выявлено отличий между исследуемыми соединениями и контрольной группой. В последний день эксперимента животных подвергали эвтаназии, внутренние органы (головной мозг, сердце, легкие, печень, желудок, почки, надпочечники, селезенка, тимус) взвешивали для определения коэффициентов их массы. Введение соединения ПЯТd1 оказало меньшее токсическое влияние на массовые коэффициенты внутренних органов животных, чем препарат сравнения дапсон.

Ключевые слова: дапсон, хроническая токсичность, массовый коэффициент

THE INFLUENCE ON THE DYNAMICS OF PYATD1 COMPOUNDS IN ANIMALS WEIGHT AND MASS RATIO INVESTIGATION

¹Voronkov A.V., ¹Kodonidi I.P., ²Luzhnova S.A., ¹Lovyagina S.A., ¹Avramenko N.S.,
¹Sochnev V.S., ³Voronkova M.P., ²Gabitova N.M.

¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch Volgograd State Medical University,
Pyatigorsk, e-mail: prohor.77@mail.ru;

²Leprosy Research Institute, Astrakhan;

³Volgograd State Medical University, Volgograd

The effect of the PYATd1 compound and dapsone on the weight dynamics and internal organs mass coefficient in rats of both sexes, with a long-term (30 days) daily intragastric administration of the 25 mg/kg dose was studied. During the investigation of some chronic toxicity parameters of the drug compound PYATd1 and dapsone we didn't observe any death of animals. In animals' body weight dynamics we did not reveal any differences between the test compound and a control group. Animals revealed no differences between the test compounds and the control group. On the last day of the experiment, animals were euthanized, the internal organs (brain, heart, lungs, liver, stomach, kidney, adrenals, spleen, thymus) were weighed to determine their mass ratios. PYATd1 administering had less toxic effect on the mass ratios of the animals' internal organs in comparison with dapsone.

Keywords: dapsone, chronic toxicity, the mass ratio

Лечение заболеваний, вызванных микобактериальными инфекциями, остается актуальной задачей фармакотерапии. Наиболее часто применяемый препарат при лечении лепры – дапсон – имеет много противопоказаний, тяжелые побочные эффекты и в последнее время теряет эффективность из-за развития резистентности [6, 7]. В связи с этим продолжается поиск новых лекарственных средств с антимикобактериальной активностью и изучение их общей токсичности, для оценки оптимального профиля лекарственной безопасности. Предложенное к изучению соединение, под условным шифром ПЯТd1, имеет в своей структуре фрагмент дапсона, что дает основания предполагать наличие антимикобактериальных свойств [5]. Стоит отметить, что обязатель-

ным условием при изучении новых лекарственных соединений, в том числе и веществ, содержащих известные фрагменты, является оценка безопасности [4].

Цель работы – экспериментальная оценка влияния соединения ПЯТd1 на общее состояние, динамику веса и массовый коэффициент внутренних органов крыс обоего пола.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили на 60 белых крысах линии Wistar обоего пола, массой 190–205 г (на момент начала эксперимента), содержащихся в виварии при естественном световом режиме и свободном доступе к воде и пище, прошедших двухнедельный карантин. Источник получения животных – питомник Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава РФ. Вещества

вводили животным через зонд в желудок 1 раз в день в утреннее время в течение 30 дней в дозе 25 мг/кг (согласно рекомендациям ВОЗ, соответствует по эффективности 100 мг/кг в день для человека) [1, 2]. Животные были распределены на 6 групп по 10 особей в каждой. Группы № 1 (самцы) и № 2 (самки) являлись контрольными, им вводился эквивалентный объем дистиллированной воды из расчета 2 мл на 200 г веса животного. Группам № 3 (самцы) и № 4 (самки) вводили дапсон в качестве препарата сравнения; группам № 5 (самцы) и № 6 (самки) вводили соединение ПЯТd1. О хронической токсичности соединений судили, по состоянию интегральных показателей, отражающих уровень обменных процессов: динамики изменения массы тела крыс, изменение массовых коэффициентов органов животных. На 31 день животных подвергали эвтаназии, внутренние органы (головной мозг, сердце, легкие, печень, желудок, почки, надпочечники, селезенка, тимус) взвешивали для определения коэффициентов их массы [3, 4]. Статистическая обработка и анализ результатов исследований проводился с помощью пакета прикладных программ: Microsoft Word, Microsoft Exsel, «Stat Plus 2009» при использовании традиционных методов вариационных отклонений. Показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях 30-дневного введения соединения ПЯТd1 и препарата дапсон гибели крыс не отмечено.

Масса крыс самок во всех экспериментальных группах на протяжении всего эксперимента увеличивалась, и к концу исследования прирост составил: в контрольной группе 8,9%; группе, получавшей дапсон 10,11%; группе, получавшей соединение ПЯТd1 – 14,08%. Для самцов прирост массы тела составлял: в контрольной группе 25,70%; в группе крыс, получавшей дапсон – 21,48%; в группе, получавшей соединение ПЯТd1 – 30,60%. Статистической достовер-

ности отличий между значениями всех групп животных, включенных в исследование, не было. По всей видимости, прирост массы тела крыс объясняется свободным доступом к еде и условием гиподинамии [9].

Результаты представлены в табл. 1, 2.

Функциональное состояние внутренних органов отражают коэффициенты их массы. Как видно из данных, представленных в табл. 3 и 4, относительная масса большинства внутренних органов у крыс, получавших дапсон и соединение ПЯТd1, статистически не отличается от таковой в контрольной группе. Исключением является группа крыс самок получавших дапсон, у них уменьшены правая почка на 10,46% ($P_k < 0,05$) и левая почка, на 8,65% ($P_k < 0,02$). Тогда как в группе крыс самок, получавших соединение ПЯТd1, – массовые коэффициенты левого надпочечника и селезенки не имеют достоверных отличий от значений контрольной группы, но достоверно ниже, чем показатели группы, получавшей дапсон, на 25% ($P_d < 0,02$) и на 16,5% ($P_d < 0,05$) соответственно.

Для группы крыс самцов, получавшей дапсон, наблюдается увеличение печени на 9,09% ($P_k < 0,05$) и селезенки на 174,41% ($P_k < 0,001$) по сравнению со значениями контрольной группы животных. В исследовательской группе, получавшей соединение ПЯТd1, массовые коэффициенты органов не имели достоверных отличий относительно контрольной группы крыс. Результаты исследования подтверждаются литературными данными, которые свидетельствуют о наличии гендерных различий при приеме дапсона и высоком риске поражения селезенки (вплоть до канцерогенности) для самцов крыс [8].

Таблица 1

Динамика массы тела крыс-самок при изучении хронической токсичности соединения ПЯТd1 и препарата «Дапсон» ($M \pm m$, $n = 10$)

| Показатели | Контрольная (интактная) группа, $n = 10$ | Дапсон, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | ПЯТd1, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ |
|-----------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Исходная масса | 201,1 ± 1,986 | 198,9 ± 1,581 | 198,9 ± 2,258 |
| Прирост за 1 месяц, г | 219,0 ± 3,685 | 219,0 ± 2,981 | 226,9 ± 3,825 |
| Прирост, % | 8,9 | 10,11 | 14,08 |

Таблица 2

Динамика массы тела крыс-самцов при изучении хронической токсичности соединения ПЯТd1 и препарата «Дапсон» ($M \pm m$, $n = 10$)

| Показатели | Контрольная (интактная) группа, $n = 10$ | Дапсон, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | ПЯТd1, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ |
|-----------------------|--|-----------------------------------|----------------------------------|
| Исходная масса | 217,9 ± 1,516 | 217,4 ± 0,819 | 217,3 ± 1,023 |
| Прирост за 1 месяц, г | 273,9 ± 8,675 | 264,1 ± 6,785 | 283,8 ± 5,893 |
| Прирост, % | 25,70 | 21,48 | 30,60 |

Таблица 3

Показатели массы органов у крыс-самок после 30-дневного применения соединения ПЯТd1 и препарата «Дапсон» ($M \pm m, n = 10$)

| Органы | Исследуемые группы (доза) | | | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|---|----------------------------------|---|---|
| | Контрольная (интактная) группа, $n = 10$ | Дапсон, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | Процент, относительно значений контрольной группы | ПЯТd1, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | Процент, относительно значений контрольной группы | Процент, относительно значений группы сравнения |
| Печень | 3,193 ± 0,098 | 3,070 ± 0,087 | -3,85 | 2,961 ± 0,069 | -7,27 | -3,55 |
| Сердце | 0,352 ± 0,008 | 0,364 ± 0,019 | 3,41 | 0,369 ± 0,015 | 4,83 | 1,37 |
| Легкие | 0,556 ± 0,021 | 0,528 ± 0,014 | -5,04 | 0,565 ± 0,014 | 1,62 | 7,01 |
| Левая почка | 0,312 ± 0,008 | 0,285 ± 0,009 * | -8,65 | 0,299 ± 0,007 | -4,16 | 4,91 |
| Правая почка | 0,306 ± 0,009 | 0,274 ± 0,008 α | -10,46 | 0,296 ± 0,008 | -3,27 | 8,03 |
| Левый надпочечник | 0,015 ± 0,001 | 0,016 ± 0,001 | 6,67 | 0,012 ± 0,001 Δ | -20 | -25 |
| Правый надпочечник | 0,015 ± 0,001 | 0,015 ± 0,001 | 0 | 0,018 ± 0,002 | 20 | 20 |
| Селезенка | 0,516 ± 0,036 | 0,515 ± 0,029 | -0,19 | 0,430 ± 0,027 | -16,67 | -16,5 |
| Желудок | 0,603 ± 0,016 | 0,610 ± 0,018 | 1,16 | 0,626 ± 0,015 | 3,81 | 2,62 |
| Мозг | 0,798 ± 0,013 | 0,804 ± 0,016 | 0,75 | 0,789 ± 0,021 | -1,13 | -1,87 |
| Тимус | 0,114 ± 0,012 | 0,114 ± 0,014 | 0 | 0,120 ± 0,008 | 5,26 | 5,26 |

Примечания: показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента

* – достоверно относительно контроля, $P_k < 0,05$;

α – достоверно относительно контроля, $P_k < 0,02$;

Δ – достоверно относительно группы сравнения (препарат сравнения), $P_d < 0,02$.

Таблица 4

Показатели массы органов у крыс-самцов после 30-дневного применения соединения ПЯТd1 и препарата «Дапсон» ($M \pm m, n = 10$)

| Органы | Исследуемые группы (доза) | | | | | |
|--------------------|--|-----------------------------------|---|----------------------------------|---|---|
| | Контрольная (интактная) группа, $n = 10$ | Дапсон, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | Процент, относительно значений контрольной группы | ПЯТd1, в дозе 25 мг/кг, $n = 10$ | Процент, относительно значений контрольной группы | Процент, относительно значений группы сравнения |
| Печень | 2,806 ± 0,087 | 3,061 ± 0,073 * | 9,09 | 2,889 ± 0,065 | 2,96 | -5,62 |
| Сердце | 0,328 ± 0,010 | 0,363 ± 0,018 | 10,67 | 0,323 ± 0,016 | -1,52 | -11,02 |
| Легкие | 0,557 ± 0,045 | 0,526 ± 0,016 | -5,57 | 0,526 ± 0,018 | -5,57 | 0 |
| Левая почка | 0,299 ± 0,009 | 0,320 ± 0,009 | 7,02 | 0,299 ± 0,009 | 0 | -6,56 |
| Правая почка | 0,294 ± 0,008 | 0,298 ± 0,009 | 1,36 | 0,292 ± 0,006 | -0,68 | -2,01 |
| Левый надпочечник | 0,008 ± 0,001 | 0,008 ± 0,001 | 0 | 0,008 ± 0,001 | 0 | 0 |
| Правый надпочечник | 0,009 ± 0,001 | 0,009 ± 0,001 | 0 | 0,009 ± 0,001 | 0 | 0 |
| Селезенка | 0,379 ± 0,024 | 1,040 ± 0,063 γ | 174,41 | 0,409 ± 0,022 # | 7,92 | -60,67 |
| Желудок | 0,498 ± 0,027 | 0,515 ± 0,012 | 3,41 | 0,510 ± 0,021 | 2,41 | -0,97 |
| Мозг | 0,569 ± 0,030 | 0,645 ± 0,030 | 13,36 | 0,616 ± 0,022 | 8,26 | -4,5 |
| Тимус | 0,107 ± 0,014 | 0,095 ± 0,010 | -11,21 | 0,089 ± 0,006 | -16,82 | -6,32 |

Примечания: показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента

* – достоверно относительно контроля, $P_k < 0,05$;

γ – достоверно относительно контроля, $P_k < 0,001$;

– достоверно относительно группы сравнения (препарат сравнения), $P_d < 0,001$.

Из вышесказанного следует предполагать, что введение соединения ПЯТd1 оказало меньшее токсическое влияние на массовые коэффициенты внутренних органов животных в сравнении с дапсоном.

Выводы

В результате изучения хронической токсичности соединения ПЯТd1 и препарата дапсон установлено, что его длительное (30 дней) ежедневное внутрижелудочное введение в дозе 25 мг/кг не вызывает гибели крыс.

В динамике массы тела животных не выявлено отличий между исследуемыми соединениями и контрольной группой.

Введение соединения ПЯТd1 крысам обоего пола оказало меньшее токсическое влияние на массовые коэффициенты внутренних органов животных по сравнению с дапсоном.

Список литературы

1. Альфа-токоферол как корректор дапсон-индуцированных показателей лейкограммы / С.А. Лужнова, М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская. и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7(3). – С. 580–583.
2. Коррекция дапсон-индуцированных изменений лейкопоза альфа-токоферолом / С.А. Лужнова, М.А. Самотруева, А.Л. Ясенявская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 142.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 17–23.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
5. Синтез и анксиолитическая активность 2-стирилпроизводных 4-оксопиримидина / Жогло Е.Н., Кодониди И.П., Оганесян Э.Т. и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8. – С. 1413–1417.
6. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines / M. Matsuoka, T. Budiawan, K.S. Aye, et al. // *Lepr. Rev.* – 2007. – Vol. 78. – P. 343–352.
7. Muthupalaniappen L. Primary dapsone resistant *Mycobacterium leprae* in a non endemic country / A. Jamil, N.M. Noor, A.S. Osman. et al. // *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. Jul-Aug. – Vol. 79(4). – P. 527–529.

8. Bioassay of dapsone for possible carcinogenicity / National Toxicology Program // *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* – 1977. – Vol. 20(1). – P. 97.

9. Inactivity, age, and exercise: single-muscle fiber power generation / J.H. Kim, L.V. Thompson // *J Appl Physiol* (1985). – 2013. – Vol. 114(1). – P. 90–98.

References

1. Alfa-tokoferol kak korrektor dapson-inducirovannyh pokazatelej lejkogrammy / S.A. Luzhnova, M.A. Samotruева, A.L. Jaseňavskaja. i dr. // *Fundamentalnye issledovanija.* 2013. no. 7(3). pp. 580–583.
2. Korrekciya dapson-inducirovannyh izmenenij lejkopozja alfa-tokoferolom/ S.A. Luzhnova, M.A. Samotruева, A.L. Jaseňavskaja // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovanij.* 2013. no. 5. pp. 142.
3. Rukovodstvo po provedeniju doklinicheskikh issledovanij lekarstvennyh sredstv. Chast pervaja / pod red. A.N. Mironova. M.: Grif i K, 2012. pp. 17–23.
4. Rukovodstvo po jeksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakolo-gicheskikh veshhestv / pod red. R.U. Habrieva. M.: Medicina, 2005. 832 p.
5. Sintez i anksioliticheskaja aktivnost 2-stirilproduznyh 4-okso-pirimidina / Zhoglo E.N., Kodonidi I.P., Oganeshjan Je.T. i dr. // *Fundamentalnye issledovanija.* 2014. no. 8. pp. 1413–1417.
6. The frequency of drug resistance mutations in *Mycobacterium leprae* isolates in untreated and relapsed leprosy patients from Myanmar, Indonesia and the Philippines / M. Matsuoka, T. Budiawan, K.S. Aye, et al. // *Lepr. Rev.* 2007. Vol. 78. pp. 343–352.
7. Muthupalaniappen L. Primary dapsone resistant *Mycobacterium leprae* in a non endemic country / A. Jamil, N.M. Noor, A.S. Osman. et al. // *Indian J. Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. Jul-Aug. Vol. 79(4). pp. 527–529.
8. Bioassay of dapsone for possible carcinogenicity / National Toxicology Program // *Natl Cancer Inst Carcinog Tech Rep Ser.* 1977. Vol. 20(1). pp. 97.
9. Inactivity, age, and exercise: single-muscle fiber power generation / J.H. Kim, L.V. Thompson // *J Appl Physiol* (1985). 2013. Vol. 114(1). pp. 90–98.

Рецензенты:

Черников М.В., д.м.н., заведующий кафедрой биологии и физиологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт (филиал), Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск;

Погорель В.Е., д.б.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт (филиал), Волгоградский государственный медицинский университет, г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 10.04.2015.