

УДК 615.038
DOI: 10.30914/M28

Д. Р. Бухтоярова

*Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки,
Российская Федерация, г. Луганск*

ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ПЕЧЕНИ КРЫС С ПАРАЦЕТАМОЛЬНО-АЛКОГОЛЬНЫМ ГЕПАТИТОМ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИАНОТИОАЦЕТАМИДА

Аннотация. Цель исследования. Изучение изменений массы печени крыс с парацетамольно-алкогольным гепатитом на фоне применения производных цианотиоацетамида.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 56 белых беспородных крысах-самках массой 220–260 г. Животные распределялись на интактную, контрольную и 5 экспериментальных групп по 8 особей. Пять последних групп (опытные) и контрольная получали парацетамол в дозе 500 мг/кг и по 1 мл 40° этанола на каждую крысу. В качестве лечения опытные группы с 4-х суток получали синтезированные в НИЛ «ХимЭкс» (зав. — проф. С. Г. Кривоколыско) образцы новых производных цианотиоацетамида в дозах 2,5 мг/кг с лабораторными шифрами CV-131, Mar-014, CV-150, Td-030, d02-123, которые им вводили ежедневно однократно в течение 2 недель в виде водной взвеси через желудочный зонд. Крысы были лишены пищи за 16 часов до опыта. После этого на 15-й день осуществлялся забой. За животными всех групп осуществлялся визуальный мониторинг поведенческой активности, аппетита, жажды, состояния шерстяного покрова.

Результаты. Проведенные экспериментальные исследования показали, что после двух недель эксперимента у крыс контрольной группы печень была резко увеличенной, ее абсолютная масса составила $16,3 \pm 0,92$, среднее значение массы печени к массе крыс составило 3,25 %. У отдельных крыс зарегистрирована рыхлая печень и визуальные признаки кровоизлияний на ее поверхностях, тогда как у интактных животных абсолютная масса печени была $10,2 \pm 0,76$ г, а среднее значение массы печени к массе крыс составило 3,61 %. Крысы опытных групп, получавших новые производные цианотиоацетамида, не имели достоверных отличий по показателю абсолютной массы печени от значений, зарегистрированных в интактной группе, а именно: в группе Td-0331 — $9,1 \pm 0,73$, в группе d02-123 — $10,3 \pm 0,97$, в группе CV-131 — $9,4 \pm 0,76$, в группе CV-150 — $9,4 \pm 0,88$ и в группе Mar-014 абсолютная масса печени крыс была $9,0 \pm 0,86$. Фармакокоррекция новым дериватом цианотиоацетамида с шифром d02-123 сочетанного токсического поражения печени привела к тому, что относительная масса печени крыс составила 3,5. При этом внешних изменений структура печени крыс этой группы не претерпела.

Заключение. Наиболее выраженной протекторной активностью обладает соединение d02-123.

Ключевые слова: производные цианотиоацетамида, печень, гепатотоксичность.

D. R. Bukhtoyarova

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk, Russian Federation

CHANGES IN THE LIVER WEIGHT OF RATS WITH PARACETAMOL-ALCOHOLIC HEPATITIS DURING THE USE OF CYANTHIOACETAMIDE DERIVATIVES

ABSTRACT. The purpose of the study. To study changes in the liver weight of rats with paracetamol-alcoholic hepatitis against the background of the use of cyanothioacetamide derivatives. Materials and methods. The experiment was conducted on 56 white mongrel female rats weighing 220–260 g. The animals were divided into intact, control and 5 experimental groups of 8 individuals. The last five groups (experimental) and the control received paracetamol at a dose of 500 mg/kg and 1 ml of 40° ethanol for each rat. As a treatment, the experimental groups received samples of new cyanothioacetamide derivatives synthesized in the KhimEx Research Laboratory (headed by prof. S. G. Krivokolisko) at doses of 2.5 mg/kg with laboratory codes CV-131, Mar-014, CV-150, Td-030, d02-123, which were administered to them once daily for 2 weeks in the form of an aqueous suspension through a gastric tube. The rats were deprived of food for 16 hours before the experiment. After which, on the 15th day, they were slaughtered. Animals of all groups were visually monitored for behavioral activity, appetite, thirst, and coat condition. Results. The conducted experimental studies showed that after two weeks of the experiment, the liver of the control group rats was sharply enlarged, its absolute weight was 16.3 ± 0.92 , the average value of the liver weight to the rat weight was 3.25 %. In some rats, a loose liver and visual signs of hemorrhages on its surfaces were recorded. Whereas in intact animals, the absolute liver weight was 10.2 ± 0.76 g, and the average value of the liver weight to the rat weight was 3.61 %. Rats of the experimental groups that received new cyanothioacetamide derivatives did not have reliable differences in the absolute liver weight from the values registered in the intact group. Namely, in the Td-0331 group — 9.1 ± 0.73 , in the d02-123 group — 10.3 ± 0.97 , in the CV-131 group — 9.4 ± 0.76 , in the CV-150 group — 9.4 ± 0.88 and in the Mar-014 group the absolute weight of the rat liver was 9.0 ± 0.86 . Pharmacocorrection of the combined toxic liver damage with a new derivative of cyanothioacetamide with the code d02-123 led to the fact that

the relative weight of the rat liver was 3.5. At the same time, the liver structure of the rats in this group did not undergo external changes. Conclusion. The most pronounced protective activity is possessed by compound d02-123.

KEYWORDS: cyanothioacetamide derivatives, liver, hepatotoxicity.

Введение. Подавляющее большинство современных болеутоляющих средств с доказанной эффективностью обладает широким спектром побочных эффектов, таких как гепатотоксичность, гастротоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность и т. д., что делает их практическое применение весьма сложной задачей. К числу наиболее распространенных гепатотоксичных препаратов относятся: парацетамол, НПВС, противоэпилептические средства, противоопухолевые, антиретровирусные, противотуберкулезные препараты, производные вальпроевой кислоты, эстрогены, анаболические стероиды, типичные нейролептики фенотиазинового ряда и др. [1; 2]. Парацетамол является одним из производных анилина, широко используется в лечебной практике в качестве жаропонижающего, болеутоляющего и противовоспалительного средства [3; 4]. Этанол и парацетамол оказывают токсическое воздействие на печень, при совместном употреблении возрастает риск образования активного метаболита парацетамола N-ацетил-p-бензохинонимина, который вызывает окислительный стресс [5, с. 160–162]. По данным многочисленных исследований, длительное злоупотребление алкоголем многократно увеличивает степень тяжести лекарственного поражения печени, вызванного парацетамолом, и приводит к тому, что бессимптомные формы «парацетамоловой» гепатотоксичности развиваются даже при применении его лечебных доз [6, с. 94–95]. Кроме того, известно, что голодание предрасполагает к развитию гепатотоксичности при приеме парацетамола [7]. Один из потенциально перспективных классов соединений с анальгетической активностью — это дериваты 1,4-дигидропиридинов из ряда производных α -цианотиоацетамида [8; 9; 10; 11]. Кольцевые системы на основе цианотиоацетамида целесообразно использовать в разработке ЛС, благодаря их легкодоступности и полифункциональности, а также наличию нескольких нуклео- и электрофильных центров. Пиридин и дигидропиридин входят в состав витаминов, коферментов, алкалоидов, антибиотиков и других соединений. Пиридиновые и дигидропиридиновые каркасы в ЛС считаются важными структурными компонентами, поскольку оказывают влияние на их фармакологические свойства. Так, пиридиновый компонент может улучшать биохимическую активность, поскольку он способствует увеличению скорости химических реакций. Кроме того, он стабилизирует лекарства, повышает их проницаемость через мембраны и облегчает связывание новых соединений с белками крови [12]. В специализированной научной химической лаборатории ЛПУ имени Владимира Даля «ХимЭкс» к настоящему времени было синтезировано более 3,5 тысячи оригинальных

производных α -цианотиоацетамида, целенаправленный синтез в этом направлении продолжается и сейчас [13; 14; 15]. Поэтому актуальным является поиск новых высокоэффективных лекарственных средств с выраженными антитоксическими гепатопротекторными свойствами.

Цель исследования: изучение изменений массы печени крыс с парацетамольно-алкогольным гепатитом на фоне применения производных цианотиоацетамида.

Материалы и методы. Был осуществлен предварительный отбор из 340 синтезированных на базе НИЛ «ХимЭкс» (зав. — проф. С. Г. Кривоколыско) образцов новых производных цианотиоацетамида при помощи программного обеспечения виртуального биоскрининга Swiss Target Prediction. Отобранные в результате образцы исследованы в классических фармакологических тестах на наличие болеутоляющих свойств. Эксперимент был проведен на 56 белых беспородных крысах-самках массой 220–260 г. Животные распределялись на интактную, контрольную и 5 экспериментальных групп по 8 особей. Пять последних групп (опытные) и контрольная получали парацетамол в дозе 500 мг/кг и по 1 мл 40° этанола на каждую крысу. В качестве лечения опытные группы с 4-х суток получали новые производные в дозах 2,5 мг/кг под лабораторными шифрами CV-131, Mar-014, CV-150, Td-030, d02-123, которые им вводили ежедневно однократно в течение 2 недель в виде водной взвеси через желудочный зонд. Крысы были лишены пищи за 16 часов до опыта. После этого на 15-й день осуществлялся забой. Из брюшной полости выделяли печень, осуществляли визуальный анализ ее состояния, проводили органомерические исследования, измеряли абсолютную и относительную массу печени крыс всех групп.

Результаты и обсуждения. Проведенные экспериментальные исследования показали, что после двух недель эксперимента у крыс контрольной группы печень была резко увеличенной, ее абсолютная масса составила $16,3 \pm 0,92$, среднее значение массы печени к массе крыс составило 3,25 %. У двух крыс была обнаружена рыхлая печень и кровоизлияния на диафрагмальной и висцеральной поверхностях, что может свидетельствовать о нарушении свертываемости по типу гипокоагуляции. Если сравнить с печенью крыс интактной группы, то у последних абсолютная масса печени была $10,2 \pm 0,76$ г, среднее значение массы печени к массе крыс составило 3,61 %. Показатели аутопсии в норме. Крысы опытных групп, получавших новые производные цианотиоацетамида, не имели достоверных отличий по показателю абсолютной массы печени

от значений, зарегистрированных в интактной группе, а именно: в группе Td-0331 — $9,1 \pm 0,73$, в группе d02-123 — $10,3 \pm 0,97$, в группе CV-131 — $9,4 \pm 0,76$, в группе CV-150 — $9,4 \pm 0,88$ и в группе Mar-014 абсолютная масса печени крыс была $9,0 \pm 0,86$. Относительная масса печени крыс опытной группы с шифром Td-0331 зафиксирована на уровне 3,06 %. Аутопсия показала нам единичный случай увеличения печени. Крысы опытной группы, получавшие соединение CV-131, имели относительную массу печени, близкую к таковой в интактной группе, — 3,67 %. У лабораторных животных, получавших производное 1,4-дигидропиридина с шифрами Mar-014 и CV-150, среднее значение массы печени к массе крыс составило 3,22 и 3,21. Фармакокоррекция новым дериватом цианотиоацетамида

с шифром d02-123 сочетанного токсического поражения печени привела к тому, что относительная масса печени крыс составила 3,5. При этом внешних изменений структура печени крыс этой группы не претерпела.

Заключение. Таким образом, из исследуемых пяти новых оригинальных производных цианотиоацетамида с выраженными болеутоляющими свойствами, вводимых ежедневно внутригастрально в течение 14 суток в дозе 2,5 мг/кг, наиболее безопасным в плане воздействия на функционирование печени является соединение с лабораторным шифром d02-123. Полученные данные представляют практический интерес в контексте доклинических исследований новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.



1. Антоненко О. М. Токсические поражения печени // Медицинский совет. 2013. № 6. С. 45–51. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-6-45-51
2. Циммерман Я. С., Вологжанина Л. Г. Лекарственные поражения печени и поражение печени при беременности: патогенез, диагностика и лечение // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27, № 5. С. 85–90. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90
3. Поражение легких и печени при лечении парацетамолом / Л. И. Дворецкий, А. Н. Ковалевская, С. Е. Колендо, Е. В. Сергеева // Архив внутренней медицины. 2016. Т. 6, № 4. С. 58–64. DOI: 10.20514/22266704-2016-6-4-58-64
4. А-цианотиоацетамид / А. М. Маггеррамов, Н. Г. Шихалиев, В. Д. Дьяченко, И. В. Дьяченко, В. Г. Ненайденко. Москва : Техносфера, 2018. 224 с.
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб. и доп. Москва : Новая волна, 2005. 1200 с.
6. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. Москва : Бином ; Санкт-Петербург : Диалект, 2007. Т. 1. 647 с.
7. Eskandari M. R., Fard J. K., Hosseini M. J., Pourah-mad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver // BioMetals. 2012. Vol. 25, no. 5. Pp. 863–873. DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
8. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19 / О. Д. Остроумова, А. П. Переверзев, Е. Е. Павлеева, Р. Р. Романовский // Медицинский алфавит. 2021. № 1. С. 31–43.
9. Жолобова Е. С., Конопелько О. Ю., Гешева З. В. Гепатотоксичность нестероидных противовоспалительных препаратов, применяемых в детской ревматологии // Педиатрия. 2009. Т. 88, № 5. С. 90–91.
10. Балукова Е. В., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018. Т. 26, № 1 (1). С. 35–40.
11. Цыркунов В. М., Прокопчик Н. И., Андреев В. П., Кравчук Р. И. Клиническая морфология печени: дистрофии // Гепатология и гастроэнтерология. 2017. № 2. С. 140–151.
12. Маршалко Д. В., Пчелин И. Ю., Шишкин А. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза // Juvenis Scientia. 2018. № 2. С. 14–17.
13. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо [2,1-3][1,3,5] тиадиазина / Е. Ю. Бибик, О. Г. Ярошевская, А. В. Девдера, А. В. Деменко, В. В. Захаров, К. А. Фролов, В. В. Доценко, С. Г. Кривоколыско // Химико-фармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 8. С. 16–19. DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19
14. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] tiadiazine derivatives / E. Yu. Bibik, A. A. Saphonova, A. V. Yeryomin, K. A. Frolov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko // Research Results in Pharmacology. 2017. Vol. 3, no. 4. Pp. 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
15. Дяченко В. Д., Дяченко И. В., Ненайденко В. Г. Цианотиоацетамид-полифункциональный реагент с большими синтетическими возможностями // Успехи химии. 2018. Т. 87, № 1. С. 1–27. DOI: 10.1070/RCR4760

ОБ АВТОРЕ

Бухтоярова Дарья Романовна, старший лаборант кафедры фундаментальной и клинической фармакологии Луганского государственного медицинского университета имени Святителя Луки Министерства здравоохранения Российской Федерации; 291045, Российская Федерация, Луганская Народная Республика, г. о. Луганский, г. Луганск, кв-л 50-летия обороны Луганска, д. 1г.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Бухтоярова Дарья Романовна, e-mail: darya.rupengey.00@mail.ru, тел.: +7(959)1115848

Для цитирования:

Бухтоярова Д. Р. Изменение массы печени крыс с парацетамольно-алкогольным гепатитом на фоне применения производных цианотиоацетамида // Вопросы клинической и фундаментальной медицины. 2024. Т. 1, № 4 (4). С. 28–31. DOI: <https://doi.org/10.30914/M28>



1. Antonenko O. M. Toksicheskie porazheniya pecheni [Toxic liver lesions]. *Meditsinskii sovet* = Medical advice, 2013, No. 6, pp. 45–51. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-6-45-51
2. Zimmerman Ya. S., Vologzhanina L. G. Lekarstvennye porazheniya pecheni i porazhenie pecheni pri beremennosti: patogenez, diagnostika i lechenie [Medicinal liver lesions and liver damage during pregnancy: pathogenesis, diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = Clinical pharmacology and therapy, 2018, vol. 27, no. 5, pp. 85–90. (In Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-85-90
3. Dvoretzky L. I., Kovalevskaya A. N., Kolendo S. E., Sergeeva E. V. Porazhenie legkikh i pecheni pri lechenii paratsetamolom [Lung and liver damage during paracetamol treatment]. *Arkhiv vnutrennei meditsiny* = Archive of Internal Medicine, 2016, vol. 6, no. 4, pp. 58–64. (In Russ.). DOI: 10.20514/22266704-2016-6-4-58-64
4. Magerramov A. M., Shikhaliev N. G., Dyachenko V. D., Dyachenko I. V., Nenaidenko V. G. A-tsiannotioatsetamid [A-cyanothioacetamide]. Moscow, Technosphere Publ., 2018, 224 p. (In Russ.).
5. Mashkovsky M. D. Lekarstvennye sredstva [Medicinal products]. 15nd ed., rework and add. Moscow, A new wave Publ., 2005. 1200 p. (In Russ.).
6. Katzung B. G. Bazisnaya i klinicheskaya farmakologiya [Basic and clinical pharmacology], in 2 vols. Moscow, Binom Publ.; Saint Petersburg, Dialect Publ., 2007, vol. 1, 647 p. (In Russ.).
7. Eskandari M. R., Fard J. K., Hosseini M. J., Pourah-mad J. Glutathione mediated reductive activation and mitochondrial dysfunction play key roles in lithium induced oxidative stress and cytotoxicity in liver. *BioMetals*, 2012, vol. 25, no. 5, pp. 863–873. (In Eng.). DOI: 10.1007/s10534-012-9552-8
8. Ostroumova O. D., Pereverzev A. P., Pavlova E. E., Romanovsky R. R. Antibiotik-assotsirovannoe lekarstvenno-indutsirovannoe porazhenie pecheni s kholestazom: aktualizatsiya problemy v epokhu COVID-19 [Antibiotic-associated drug-induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID-19 era]. *Meditsinskii alfavit* = The Medical alphabet, 2021, no. 1, pp. 31–43. (In Russ.).
9. Zholobova E. S., Konopelko O. Yu., Gesheva Z. V. Gepatotoksichnost' nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov, primenyaemykh v detskoj revmatologii [Hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in pediatric rheumatology]. *Педиатрия* = Pediatrics, 2009, vol. 88, no. 5, pp. 90–91. (In Russ.).
10. Balukova E. V., Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A. Porazheniya pecheni razlichnogo geneza (toksicheskogo, lekarstvennogo, dismetabolicheskogo): ot etiologicheskoi geterogennosti k edinoi unifitsirovannoi terapii patsientov [Liver lesions of various genesis (toxic, medicinal, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to unified therapy of patients]. *Russkii meditsinskii zhurnal. Meditsinskoe obozrenie* = Russian Medical Journal. Medical Review, 2018, vol. 26, no. 1 (1), pp. 35–40. (In Russ.).
11. Tsyrukunov V. M., Prokopchik N. I., Andreev V. P., Kravchuk R. I. Clinical Morphology of Liver: Dystrophies. *Hepatology and Gastroenterology*, 2017, no. 2, pp. 140–151. (In Russ.).
12. Marshalko D. V., Pchelin I. Y., Shishkin A. N. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Comorbidities, Clinical Significance and Evaluation of Liver Fibrosis. *Juvenis Scientia*, 2018, no. 2, pp. 14–17. (In Russ.).
13. Bibik E. Yu., Yaroshevskaya O. G., Devdera A. V., Demenko A. V., Zakharov V. V., Frolov K. A., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. Search for New Anti-Inflammatory Agents in Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine Series. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* = Chemical and Pharmaceutical Journal, 2017, vol. 51, no. 8, pp. 16–19. (In Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2017-51-8-16-19
14. Bibik E. Yu., Saphonova A. A., Yeryomin A. V., Frolov K. A., Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G. Study of anaesthetic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5] thiadiazine derivatives. *Research Results in Pharmacology*, 2017, vol. 3, no. 4, pp. 20–25. (In Eng.). DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
15. Dyachenko V. D., Dyachenko I. V., Nenajdenko V. G. Cyanothioacetamide: a polyfunctional reagent with broad synthetic utility. *Russian Chemical Reviews*. 2018, vol. 87, no. 1, pp. 1–27. (In Russ.). DOI: 10.1070/RCR4760

ABOUT THE AUTHOR

Bukhtoyarova Daria Romanovna, Senior Laboratory Assistant of Department of Fundamental and Clinical Pharmacology of the Lugansk State Medical University named after St. Luke of the Ministry of Health of the Russian Federation; d. 1g, kv-1 50-letiya oborony Luganska, urban district Lugansk, 291045, Lugansk, Lugansk People's Republic, Russian Federation.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Bukhtoyarova Daria Romanovna, e-mail: darya.rupengey.00@mail.ru; tel.: +7(959)1115848

FOR CITATION:

Bukhtoyarova D. R. Changes in the Liver Weight of Rats With Paracetamol-Alcoholic Hepatitis During the use of Cyanothioacetamide Derivatives. *Issues of Clinical and Fundamental Medicine*, 2024, vol. 1, no. 4, pp. 28–31. DOI: <https://doi.org/10.30914/M28>