

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.015.348:616-002.73-08

14.03.00 – Медико-биологические науки

© А.В. Воронков, С.А. Лужнова, М.А. Самотруева,  
С.А. Осыченко, Суда Биллель, Н.М. Габитова, 2017

14.04.00 – Фармацевтические науки

### ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

**Воронков Андрей Владиславович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru.

**Лужнова Светлана Алексеевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

**Самотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

**Осыченко Светлана Александровна**, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-906-442-07-75, e-mail: svetlov91@mail.ru.

**Биллель Суда**, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru.

**Габитова Нармина Муталлимага-кызы**, младший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

С целью доклинической оценки лекарственной безопасности в эксперименте на крысах линии Wistar изучали влияние новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12 на биохимические показатели крови. Результаты исследования показали, что введение животным соединений в дозе 50 мг/кг в течение 30 дней не вызывает системных патологических изменений биохимических показателей в крови крыс, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсической нагрузки на организм животных.

**Ключевые слова:** соединения ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12, биохимические показатели, лекарственная безопасность.

### STUDY OF DRUG SAFETY OF 1,3-DIAZINON-4 NEW DERIVATIVES AND THEIR ACYCLIC PRECURSORS

**Voronkov Andrey V.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

**Luzhnova Svetlana A.**, Cand. Sci (Bio.), Senior researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

**Osychenko Svetlana A.**, post-graduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, Russia, tel.: 8-906-442-07-75, e-mail: svetlov91@mail.ru.

**Billel Souda**, post-graduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-962-427-35-55, e-mail:prohor.77@mail.ru

**Gabitova Narmina M.**, Junior Researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

We have carried out an experiment on Wistar rats aimed at pre-clinical evaluation of drug safety and studied the effect of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors under the laboratory codes of pYATS3, pYATS4, pYATD1, pYATD8, pYATD12 on biochemical parameters of blood. Results showed that the administration of the compounds to animals at a dose of 50 mg / kg for 30 days does not cause systemic pathological changes in biochemical indices in rat blood, suggesting no severe toxic load on the organism of the animals.

**Key words:** *pYATS3, pYATS4, pYATD1, pYATD8, pYATD12 compounds, biochemical parameters, drug safety.*

**Введение.** Приоритетной задачей фармацевтической науки является создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств, в частности, за счет выделения биологически активных соединений из природных источников или путем их синтеза. Несмотря на многочисленные критические высказывания по поводу синтетических соединений, эта группа веществ представляет собой наибольший интерес для фармацевтической химии и фармакологии [5].

Обязательным условием внедрения новых лекарственных препаратов в клиническую практику является предшествующее проведение токсикологических исследований на животных. Данное положение нашло свое отражение в Хельсинкской декларации и в Законе об обращении лекарственных средств в Российской Федерации. При этом, чем тщательнее будет изучена токсичность на животных, тем меньше нежелательных реакций может возникнуть при клинических испытаниях. Основным результатом доклинических токсикологических исследований новых потенциальных лекарственных препаратов является прогноз их безопасности для человека.

Необходимым элементом доклинической оценки безопасности новых перспективных фармакологически активных веществ является изучение их влияния на биохимические показатели крови, позволяющие получать информацию о функциональной активности внутренних органов, что дает возможность оценить влияние вводимых ксенобиотиков на организм [4, 6, 13, 18].

Новые производные 1,3-диазинона-4 и их нециклические предшественники, синтезированные сотрудниками Пятигорского медико-фармацевтического института [5, 17, 19], обладают широким спектром антибактериальной активности [3, 7, 8, 9, 10, 11], что предполагает перспективность их дальнейшей разработки для создания эффективных антибактериальных препаратов и актуализирует исследование их лекарственной безопасности [1, 2, 14].

**Цель:** оценить лекарственную безопасность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8, ПЯTd12 на основании анализа их влияния на биохимические параметры крови лабораторных животных.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена на 108 крысах Wistar обоего пола весом 190–205 г (на момент начала эксперимента). Животные были получены из питомника «Столбовая» РАМН (Московская область) и ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область).

Крыс распределяли по группам, которые формировали методом случайной выборки с учетом пола и массы тела в качестве ведущих показателей. Животные в новых условиях до начала эксперимента проходили адаптацию не менее 14 дней. Во время эксперимента всех животных содержали в контролируемых условиях: при температуре окружающего воздуха  $22 \pm 2^\circ \text{C}$ , относительной влажности  $65 \pm 5\%$  при свободном доступе к воде и корму [12, 16, 20].

Соединения под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8, ПЯTd12 вводили животным через зонд в желудок в дозе 50 мг/кг. Крысы контрольных групп в качестве плацебо получали дистиллированную воду (1 мл / 100 г веса). На 30-й день эвтаназию экспериментальных особей осуществляли путем декапитации с использованием наркоза (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг), забирали кровь, которую для получения сыворотки центрифугировали при 1 500 об/мин. Определяли содержание глюкозы, общего белка и его фракций, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов, хлоридов и кальция, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Все показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 («Mindray», Китай) с использованием соответствующих показателю наборов реактивов «DiaSys» (Германия).

Все эксперименты с животными проводили согласно принципам гуманности [15, 17, 19].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «BIOSTAT 2009» («AnalystSoft Inc.», США). Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех групп вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты проведенного исследования позволили установить, что 30-дневное введение соединений под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8 и ПЯTd12 в дозе 50 мг/кг крысам-самцам не влияло на концентрацию общего белка в сыворотке крови, а также на содержание альбуминов, глобулинов и их соотношение (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели общего белка и белковых фракций в крови крыс-самцов при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников (г/л)**

Экспериментальные группы	Показатели			
	Общий белок	Альбумины	Глобулины	Индекс А/Г
ПЯTs4, n = 7	62,3 ± 3,0	27,7 ± 1,5	34,6 ± 1,8	0,81 ± 0,033
ПЯTd12, n = 7	59,8 ± 1,8	26,3 ± 0,5	33,5 ± 1,7	0,80 ± 0,038
ПЯTs3, n = 10	57,8 ± 1,7	27,2 ± 0,8	30,6 ± 1,2	0,90 ± 0,031
ПЯTd8, n = 10	59,2 ± 3,6	28,1 ± 1,8	31,2 ± 2,1	0,91 ± 0,036
ПЯTd1, n = 10	61,3 ± 2,4	27,4 ± 0,6	33,3 ± 2,1	0,82 ± 0,032
Контроль, n = 10	59,6 ± 1,3	26,9 ± 0,8	32,7 ± 1,1	0,83 ± 0,038

У самок под действием соединения ПЯTd8 наблюдалось статистически достоверное повышение содержания общего белка, а также альбуминовой фракции. Отмечено незначительное снижение соотношения альбумины/глобулины (А/Г) по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели общего белка и белковых фракций в крови крыс-самок при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников (г/л)**

Экспериментальные группы	Показатели			
	Общий белок	Альбумины	Глобулины	Индекс А/Г
ПЯTs4, n = 7	60,1 ± 2,5	27,9 ± 1,2	32,2 ± 1,6	0,88 ± 0,03
ПЯTd12, n = 7	55,1 ± 1,8	24,8 ± 0,9	30,3 ± 1,1	0,82 ± 0,03
ПЯTs3, n = 10	57,4 ± 1,7	26,7 ± 0,6	30,7 ± 1,4	0,88 ± 0,04
ПЯTd8, n = 10	66,1 ± 2,1*	29,2 ± 1,1	36,9 ± 1,1*	0,79 ± 0,02
ПЯTd1, n = 10	59,4 ± 1,2	27,3 ± 1,3	30,8 ± 1,6	0,89 ± 0,03
Контроль, n = 10	58,4 ± 0,9	26,5 ± 0,4	31,9 ± 0,8	0,83 ± 0,02

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Одним из направлений по оценке лекарственной безопасности является изучение влияния новых фармакологически активных соединений на азотистый баланс, к показателям которого относят мочевины, креатинин и мочевую кислоту.

Установлено, что у крыс-самцов, получавших соединение ПЯTs4, на 18 % относительно контроля повысилась концентрация креатинина ( $p \leq 0,05$ ), на 25 % – содержание мочевины и на 13 % – мочевой кислоты. Изменения двух последних показателей не являлись статистически значимыми (табл. 3).

На фоне применения ПЯTd12 у самцов наблюдали статистически значимое повышение уровня мочевины практически на 50 % ( $p \leq 0,05$ ). У особей, которым вводили соединения ПЯTs3 и ПЯTd1, показатели азотистого обмена оставались сопоставимыми с контрольными. При введении вещества ПЯTd8 наблюдалось снижение концентрации мочевины практически на 50 % ( $p \leq 0,05$ ) относительно контроля. В целом выявленные изменения не носили системного характера (табл. 3).

Динамика показателей азотистого обмена у крыс-самцов при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников

Экспериментальные группы	Показатели		
	Креатинин, мкмоль/мл	Мочевина, ммоль/мл	Мочевая кислота, мкмоль/мл
ПЯТs4, n = 7	94,2 ± 3,2*	13,2 ± 1,36	129,2 ± 22,1
ПЯТd12, n = 7	70,9 ± 4,8	15,6 ± 1,5*	98,2 ± 5,3
ПЯТs3, n = 10	71,1 ± 3,1	13,2 ± 2,2	94,3 ± 4,3
ПЯТd8, n = 10	71,5 ± 3,4	5,9 ± 0,6*	70,8 ± 5,0
ПЯТd1, n = 10	69,9 ± 3,8	11,4 ± 0,7	101,3 ± 4,7
Контроль, n = 10	79,6 ± 2,8	10,5 ± 0,8	114,4 ± 34,2

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

В группе самок, получавших ПЯТs4, как и у самцов, наблюдали увеличение на 18 % содержания в сыворотке крови креатинина ( $p \leq 0,05$ ). Концентрация мочевой кислоты также была статистически значимо выше (на 37 %), чем у контрольных крыс ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 4). Содержание мочевины повышалось на 30 %, однако данные изменения не носили статистически значимого характера. У животных в условиях ПЯТd12 при некотором снижении показателей креатинина и мочевой кислоты отмечалось повышение на 33 % содержания мочевины ( $p \leq 0,05$ ). При введении соединений ПЯТs3 и ПЯТd1 концентрация мочевины в крови у животных статистически значимых колебаний не претерпевала.

Таблица 4

Динамика показателей азотистого обмена у крыс-самок при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников

Экспериментальные группы	Показатели		
	Креатинин, мкмоль/мл	Мочевина, ммоль/мл	Мочевая кислота, мкмоль/мл
ПЯТs4, n = 7	93,6 ± 6,2*	15,2 ± 1,7	115,2 ± 10,5*
ПЯТd12, n = 7	81,0 ± 7,2	16,2 ± 1,2*	105,8 ± 4,2*
ПЯТs3, n = 10	66,7 ± 3,1*	11,8 ± 1,1	99,7 ± 5,2*
ПЯТd8, n = 10	84,5 ± 2,7	10,0 ± 1,0	104,7 ± 5,7*
ПЯТd1, n = 10	78,2 ± 1,5	13,2 ± 1,0	89,6 ± 3,7
Контроль, n = 10	79,4 ± 1,3	12,1 ± 1,07	84,2 ± 3,3

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

В связи с тем, что ферментативные реакции лежат в основе всех физиологических процессов, происходящих в живом организме, необходимыми при изучении безопасности лекарств являются исследования динамики ферментов, в частности, АЛТ, АСТ, ЩФ и ЛДГ [4, 6].

Результаты исследования показали, что у крыс-самцов 30-дневное введение соединений не сопровождалось изменениями активности АЛТ во всех группах. Исключение составили крысы, получавшие ПЯТs4, у которых показатели АЛТ вдвое превышали показатели контроля, однако не носили статистически значимого характера. Значительное повышение уровня АСТ (на 50–70 %) выявлено у животных под действием соединений ПЯТs3 и ПЯТd8 ( $p \leq 0,05$ ). При этом у крыс, получавших ПЯТd8, отмечалось статистически значимое снижение ЛДГ, в других группах значительных колебаний показателей фермента не отмечалось. На активность ЩФ вещества не оказывали влияния (табл. 5).

Таблица 5

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на динамику ферментов у крыс-самцов

Экспериментальные группы	Показатели			
	АЛТ, Ед./л	АСТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	ЛДГ, Ед./л
ПЯТs4, n = 7	228,2 ± 88,6	542,8 ± 37,3	355,4 ± 26,7	1944,1 ± 220,8
ПЯТd12, n = 7	108,4 ± 11,7	580,9 ± 65,0	312,7 ± 23,2	2080,6 ± 187,9
ПЯТs3, n = 10	140,4 ± 25,0	730,3 ± 59,8*	354,8 ± 33,0	1852,0 ± 151,5
ПЯТd8, n = 10	134,4 ± 20,9	692,1 ± 90,2*	371,6 ± 39,1	952,5 ± 140,0*
ПЯТd1, n = 10	103,4 ± 10,2	362,9 ± 21,7	376,8 ± 19,6	1389,8 ± 101,3
Контроль, n = 10	117,2 ± 32,6	433,7 ± 51,6	380,3 ± 37,8	1675,1 ± 162,6

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

У крыс-самок, получавших в течение 30 дней соединения ПЯТd12 и ПЯТd8, отмечали повышение активности АЛТ, однако изменения не носили значимого характера. Выраженное повышение АСТ (на 25 %), как и у самцов, выявлено под действием вещества ПЯТd8. Активность ЩФ оставалась сопоставимой с показателями в контрольной группе. В некоторых группах наблюдали статистически достоверное снижение ЛДГ, что не имеет диагностического значения [4, 6] (табл. 6).

Таблица 6

**Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на динамику ферментов у крыс-самок**

Экспериментальные группы	Показатели			
	АЛТ, Ед./л	АСТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	ЛДГ, Ед./л
ПЯТs4, n = 7	124,9 ± 24,7	574,3 ± 42,7	195,3 ± 7,0	1971,3 ± 202,4
ПЯТd12, n = 7	179,1 ± 53,9	588,9 ± 50,6	214,6 ± 15,6	1633,2 ± 170,9*
ПЯТs3, n = 10	127,9 ± 5,1	697,9 ± 12,6	255,6 ± 24,2	2001,5 ± 195,6
ПЯТd8, n = 10	172,0 ± 26,9	851,3 ± 15,9*	225,2 ± 15,7	1444,2 ± 81,6*
ПЯТd1, n = 10	121,7 ± 6,9	698,4 ± 14,7	231,6 ± 17,8	2086,7 ± 116,9
Контроль, n = 10	118,1 ± 9,2	681,0 ± 59,1	225,2 ± 16,0	2131,9 ± 110,0

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Одним из информативных показателей, позволяющих диагностировать многие патологические состояния организма, в том числе и воздействие экзогенных токсикантов, является желчный пигмент билирубин. В ходе работы изучали влияние 30-дневного введения соединений на содержание в сыворотке крови, как общего билирубина, так и его фракций.

Результаты исследования показали, что у крыс-самцов, получавших соединения под лабораторными шифрами ПЯТs3 и ПЯТd1, концентрация билирубина в сыворотке крови, как общего, так и его фракций оставалась сопоставимой с показателями контрольной группы. В группах, где вводили ПЯТs4 и ПЯТd8, содержание общего билирубина и непрямого его фракции в сыворотке крови не изменялось, а прямой – снижалось на 25 % ( $p \leq 0,05$ ). У самцов, получавших соединение ПЯТd12, содержание общего билирубина и его фракций было статистически значимо более чем на 50 % ниже контроля ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 7).

Таблица 7

**Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс билирубина**

Экспериментальные группы	Показатели		
	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л
<b>Самцы</b>			
ПЯТs4, n = 7	6,6 ± 0,7	1,07 ± 0,1*	5,5 ± 0,8
ПЯТd12, n = 7	5,0 ± 0,2*	0,9 ± 0,04*	4,1 ± 0,2*
ПЯТs3, n = 10	8,0 ± 0,9	1,2 ± 0,06	6,8 ± 0,9
ПЯТd8, n = 10	6,7 ± 1,1	1,1 ± 0,06*	5,6 ± 1,1
ПЯТd1, n = 10	8,3 ± 0,8	1,4 ± 0,05	6,9 ± 0,85
Контроль, n = 10	9,3 ± 1,0	1,4 ± 0,08	7,9 ± 1,0
<b>Самки</b>			
ПЯТs4, n = 7	7,76 ± 0,4*	1,1 ± 0,07	8,5 ± 1,2
ПЯТd12, n = 7	5,9 ± 0,7	0,8 ± 0,09	5,1 ± 0,7
ПЯТs3, n = 10	3,8 ± 0,6*	0,8 ± 0,07*	3,0 ± 0,6*
ПЯТd8, n=10	7,2 ± 0,7	1,1 ± 0,03	6,2 ± 0,7
ПЯТd1, n=10	5,8 ± 0,8	0,95 ± 0,03	4,85 ± 0,4
Контроль, n=10	6,3 ± 0,6	1,0 ± 0,04	5,3 ± 0,6

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

В группах крыс-самок, которым вводили соединения ПЯТd12, ПЯТd1 и ПЯТd8, изменений не выявлено. У животных, получавших соединение ПЯТs4, отмечалось повышение общего билирубина на 25 % преимущественно за счет фракции непрямого билирубина, величина которой от контроля статистически значимо не отличалась ( $p \leq 0,05$ ). У крыс в условиях введения ПЯТs3 выявлено статистически значимое снижение как общего билирубина более чем на 60 %, так и обеих фракций более чем на 25 % ( $p \leq 0,05$ ).

Важными маркерами, характеризующими жировой обмен, являются такие показатели сыворотки крови, как холестерин и триглицериды [4, 6].

Введение крысам-самцам в течение 30 дней соединений ПЯТs4, ПЯТd12, ПЯТs3 и ПЯТd1 не сопровождалось изменениями показателей холестерина, тогда как в группе животных, получавших ПЯТd8, выявлено статистически значимое его повышение более чем на 40 % ( $p \leq 0,05$ ). У самок уровень холестерина в сыворотке оставался стабильным и был сопоставим с контрольными показателями (табл. 8).

Таблица 8

**Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на показатели липидного обмена крыс**

Экспериментальные группы	Самцы		Самки	
	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
ПЯТs4, n = 7	1,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,5 ± 0,04*
ПЯТd12, n = 7	1,5 ± 0,04	0,75 ± 0,07*	1,4 ± 0,1	0,6 ± 0,06*
ПЯТs3, n = 10	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2
ПЯТd8, n = 10	2,05 ± 0,09*	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,07*
ПЯТd1, n = 10	1,4 ± 0,06	1,05 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,3
Контроль, n = 10	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,07	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,18

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Содержание триглицеридов у крыс-самцов, получавших соединения ПЯТs4 и ПЯТd12, относительно контроля было снижено, в условиях ПЯТd12 – изменения носили статистически значимый характер ( $p \leq 0,05$ ). Под действием ПЯТs3 и ПЯТd8, напротив, данный показатель был выше контрольного, но эта разница не являлась статистически достоверной. У самок содержание триглицеридов под действием ПЯТs3 и ПЯТd1 не изменялось, в остальных группах было статистически достоверно ниже контрольных значений более чем на 70 % ( $p \leq 0,05$ ).

О состоянии углеводного обмена можно судить по уровню глюкозы в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что 30-дневное введение соединений крысам-самцам не оказывало влияния на показатели глюкозы, ее концентрация в крови оставалась сопоставимой с контрольными показателями (табл. 9). У самок концентрация глюкозы в крови при введении соединений ПЯТs4, ПЯТd12 и ПЯТd1 также не имела значимых отличий от контроля. У крыс, получавших вещества ПЯТs3 и ПЯТd8, содержание глюкозы было достоверно ниже (на 25–30 %) по сравнению с показателями в контрольной группе ( $p \leq 0,05$ ) (табл. 9).

Таблица 9

**Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс глюкозы**

Экспериментальные группы	Глюкоза, ммоль/л	
	Самцы	Самки
ПЯТs4, n = 7	7,3 ± 1,1	8,6 ± 0,7
ПЯТd12, n = 7	7,69 ± 0,6	10,0 ± 1,0
ПЯТs3, n = 10	6,8 ± 0,8	7,0 ± 0,4*
ПЯТd8, n = 10	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,2*
ПЯТd1, n = 10	6,9 ± 0,8	8,9 ± 0,6
Контроль, n = 10	6,8 ± 0,8	9,3 ± 0,9

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

Кальций и хлор играют важную роль в процессах минерального обмена. Введение соединений ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd1 в течение 30 дней крысам-самцам не оказывало влияния на содержание в сыворотке крови кальция (Ca). В группе крыс, получавших ПЯТd12, наблюдалось его незначительное (на 4 %) снижение.

Незначительное уменьшение количества хлора (Cl) наблюдали у крыс при введении ПЯТs3 ( $p \leq 0,05$ ) и ПЯТd8 ( $p \geq 0,05$ ). В остальных группах изменений не выявлено.

У крыс-самок при введении соединений ПЯТd12 и ПЯТs3 уровень кальция в крови незначительно (на 5–6 %), но статистически достоверно был ниже показателей в контрольной группе. В других группах – был сопоставим с контролем. Содержание хлора на 3–4 % ( $p \leq 0,05$ ) понижалось у самок, получавших соединение ПЯТd12. В других группах статистически значимых изменений не выявлено (табл. 10).

**Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс ионов кальция (Ca) и хлора (Cl)**

Экспериментальные группы	Самцы		Самки	
	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л
ПЯТs4, n = 7	2,3 ± 0,06	103,1 ± 0,4	2,35 ± 0,03	102,9 ± 0,5
ПЯТd12, n = 7	2,2 ± 0,02*	103,8 ± 0,7	2,26 ± 0,02*	101,5 ± 0,7*
ПЯТs3, n = 10	2,3 ± 0,03	101,7 ± 1,0*	2,3 ± 0,016*	102,5 ± 0,9
ПЯТd8, n = 10	2,3 ± 0,1	98,2 ± 4,6	2,4 ± 0,05	102,3 ± 1,4
ПЯТd1, n = 10	2,25 ± 0,07	103,2 ± 0,5	2,35 ± 0,02	103,9 ± 1,3
Контроль, n = 10	2,3 ± 0,03	104,2 ± 0,6	2,4 ± 0,01	104,5 ± 0,5

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  относительно контроля

**Заклучение.** Результаты исследования показывают, что 30-дневное введение крысам в дозе 50 мг/кг соединений под шифрами ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12, ПЯТs3, ПЯТs4, являющихся новыми производными 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников, не вызывают системных патологических изменений биохимических показателей в крови крыс, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсической нагрузки на организм животных. Выявленная динамика некоторых показателей носит либо «случайный» характер, либо не имеет диагностического значения [4, 6, 13, 18].

### Список литературы

1. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств: руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин. – М. : КогитоЦентр, 2004. – 200 с.
2. Березовская, И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И. В. Березовская // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 17–22.
3. Воронков, А. В. Изучение антимикобактериальной активности производного диазинона ПЯТd10 / А. В. Воронков, С. А. Лужнова, И. П. Кодониди, Н. М. Габитова, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фармация и фармакология. – 2015. – № 5 (12). – С. 26–31.
4. Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица. – М. : Медицина, 1986. – 480 с.
5. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 / И. П. Кодониди // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 36–40.
6. Лабораторные методы исследования : справочник / под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
7. Лужнова, С. А. Активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Streptococcus pyogenes* / С. А. Лужнова, В. А. Воронков, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 11–5. – С. 65–66.
8. Лужнова, С. А. Изучение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к новым производным 1,3-диазинона-4 и их нециклическим предшественникам / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, Н. М. Габитова, С. Биллель // Наука сегодня: теоретические и практические аспекты : мат-лы Международной научно-практической конференции (Вологда, 28 декабря 2016 г.). – Вологда: ООО «Маркер», 2017. – С. 97–98.
9. Лужнова, С. А. Изучение чувствительности *Staphylococcus aureus* к новым производным 1,3-диазинона-4 и их нециклическим предшественникам / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Научный диалог : вопросы медицины : мат-лы Международной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 15 января 2017 г.). – СПб.: Международная Научно-Исследовательская Федерация «Общественная наука», 2017. – С. 31–33.
10. Лужнова, С. А. Оценка антимикобактериальной активности некоторых новых производных диазинона / С. А. Лужнова, Н. М. Габитова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-11. – С. 2377–2380.
11. Лужнова, С. А. Поиск эффективных синтетических соединений с высокой антимикробной активностью / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Фармацевтические науки: от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием (Астрахань, 25 ноября 2016 г.). – Астрахань: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2016. – С. 60–61.
12. Об утверждении Правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708-н. – Режим доступа : <https://rg.ru/2010/10/22/Laboratornaya-praktika-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 03.05.2016.
13. Овсянников, В. Г. Патологическая физиология, типовые патологические процессы / В. Г. Овсянников. – Ростов-н/Д. : Изд-во Ростовского университета, 1987. – 192 с.

14. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / под общ. ред. проф. Н. В. Юргеля, акад. РАМН В. Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.
15. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под общ. ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль 2С, 2010. – 358 с.
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
17. Сочнев, В. С. Синтез и противовоспалительная активность амидов антралиновой кислоты с фрагментами сульфаниламидов и дапсона / В. С. Сочнев, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, С. А. Кулешова, А. Ф. Бандура, В. С. Золотых, А. А. Глушко, В. С. Давыдов, А. Г. Овакимян // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов, Вып. 68. – Пятигорск : Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2013. – С. 339–341.
18. Цыганенко, А. Я. Клиническая биохимия / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, И. В. Завгородний. – М. : Триада-Х, 2002. – 504 с.
19. Филимонов, Д. А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройко // Российский химический журнал. – 2006. – № 50 (2). – С. 66–75.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) // Official Journal of the European Union – 20.02.2004. – P. 29–43.

### References

1. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti lekarstvennykh sredstv [Adverse reactions and monitoring of drug safety]. Moscow, Kogito Tsentr, 2004, 200 p.
2. Berezovskaya I. V. Prognoz bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v doklinicheskikh toksikologicheskikh issledovaniyakh [Forecasting of medicinal products safety in preclinical toxicological studies]. Toksikologicheskii vestnik [Toxicological Review], 2010, no. 5 (104), pp. 17–22.
3. Voronkov A. V., Luzhnova S. A., Kadonidi N. M., Gabitova N. M., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Izuchenie antimikobakterial'noy aktivnosti proizvodnogo diazinona PYaTd10 [Study of antimycobacterial activity of PYaTd10 diazinon derivative]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology], 2015, no. 5 (12), pp. 26–31.
4. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov [Clinical assessment of laboratory tests]. Ed. N. U. Tits, Moscow, Meditsina [Medicine], 1986, 480 p.
5. Kodonidi I. P. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennykh proizvodnykh 1, 3-diazinona-4 [Molecular design of N-substituted 1,3-diazinon-4 derivatives]. Farmatsiya [Pharmacy], 2010, no. 1, pp. 36–40.
6. Laboratornye metody issledovaniya: Spravochnik [Laboratory research methods: reference book]. Ed. prof. V. V. Men'shikov, Moscow, Meditsina [Medicine], 1987, 365 p.
7. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Aktivnost' novykh proizvodnykh 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskiykh predshestvennikov v otnoshenii Streptococcus pyogenes [The activity of new 1,3-diazinon-4 derivatives and their acyclic precursors against Streptococcus pyogenes]. Sovremennyye tendentsii nauki i tekhniki [Modern trends of development of science and technologies], 2016, no. 11–5, pp. 65–66.
8. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Izuchenie chuvstvitel'nosti Pseudomonas aeruginosa k novym proizvodnym 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskim predshestvennikam [Study of Pseudomonas aeruginosa susceptibility to novel 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Nauka segodnya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty” [Materials of scientific-practical conference “Science Today: Theoretical and Practical Aspects”, Vologda, December 28, 2016]. Vologda, Marker, 2017, pp. 97–98.
9. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Billel' Suda Izuchenie chuvstvitel'nosti Staphylococcus aureus k novym proizvodnym 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskim predshestvennikam [Study of Staphylococcus aureus susceptibility to novel 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Nauchnyy dialog: voprosy meditsiny” [Materials of scientific-practical conference “Scientific Dialogue: Medicine”. Saint Petersburg, 15 January 2017]. Saint Petersburg, Mezhdunarodnaya Nauchno-Issledovatel'skaya Federatsiya “Obshchestvennaya nauka” [International Scientific and Research Federation “Social Science”], 2017, pp. 31–33.
10. Luzhnova S. A., Gabitova N. M., Voronkov A. V., Kadonidi I. P., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Otsenka antimikobakterial'noy aktivnosti nekotorykh novykh proizvodnykh diazinona [Evaluation of antimycobacterial activity of some new derivatives of diazinon]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2015, no. 2–11, pp. 2377–2380.
11. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Poisk effektivnykh sinteticheskikh soedineniy s vysokoy antimikrobnoy aktivnost'yu [The search for effective synthetic compounds with high antimicrobial activity]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Farmatsevticheskie nauki: ot teorii k praktike” [Materials of scientific-practical conference “Pharmaceutical Sciences: From Theory to Practice”. Astrakhan, 25 November 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 60–61.



12. Ob utverzhdenii Pravil laboratornoy praktiki: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 23 avgusta 2010 g. № 708-n [On approval the rules of laboratory practice: order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 23 August 2010 № 708-n]. Available at: <https://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (accessed 03 May 2016).
13. Ovsyannikov V. G. Patologicheskaya fiziologiya, tipovye patalogicheskie protsessy [Pathological physiology, typical pathological processes], Rostov-on-Don, Publishing house of Rostov State University, 1987, 192 p.
14. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side reactions]. Ed. prof. N. V. Yurgel', akad. RAMN V. G. Kukes, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 450 p.
15. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiyakh [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Ed. N. N. Karkishchenko, S. V. Grachev, Moscow, Profil 2S, 2010, 358 p.
16. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidance on preclinical tests of medicines. Part one]. Ed. A. N. Mironov, Moscow, Grifi K, 2012, 944 p.
17. Sochnev V. S., Kodonidi I. P., Oganessian E. T., Kuleshova S. A., Bandura A. F., Zolotykh V. S., Glushko A. A., Davydov V. S., Ovakimyan A. G. Sintez i protivovospalitel'naya aktivnost' amidov antranilovoy kisloty s fragmentami sul'fanilamidov i dapsona [Synthesis and anti-inflammatory activity of amides of anthranilic acid with fragments of sulfonamides and dapsone]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii. Sbornik nauchnykh trudov [Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific works]. Pyatigorsk, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 2013, edit. 68, pp. 339–341.
18. Tsyganenko A. Ya., Zhukov V. I., Myasoedov V. V., Zavgorodny I. V. Klinicheskaya biokhimiya [Clinical biochemistry], Moscow, Triada-Kh, 2002, 504 p.
19. Filimonov D. A. Poroyko V. V. Prognoz spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy [Prediction of biological activity spectrum for organic compounds]. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal [Russian Chemical Journal], 2006, vol. 50, no. 2, pp. 66–75.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). Official Journal of the European Union 20.02.2004, pp. 29–43.

УДК 574.24

14.03.00 – Медико-биологические науки

© С.Г. Дзугкоев, И.В. Можяева, О.И. Маргиева,  
М.А. Отиев, А.И. Тедтоева, Ф.С. Дзугкоева, 2017

### **ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С L-КАРНИТИНОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЯ ХЛОРИДОМ**

*Дзугкоев Сергей Гаврилович*, доктор медицинских наук, заведующий отделом патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: 8-901-497-20-14, e-mail: patbiochem@mail.ru.

*Можяева Ирина Викторовна*, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

*Маргиева Ольга Ивановна*, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

*Отиев Михаил Арамович*, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

*Тедтоева Анжелика Ираклиевна*, главный врач, ГБУЗ «Родильный дом № 1» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362003, г. Владикавказ, ул. Дзержинского, д. 32, тел.: (8672) 25-13-46.