

И.С. Олейник

**ИЗМЕНЕНИЕ МАССЫ ПЕРВИЧНОГО ЛИМФОИДНОГО ОРГАНА ПОСЛЕ
ВВЕДЕНИЯ НПВС И НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ**

Научный руководитель: д-р. мед. наук, проф. Е.Ю. Бибик

Кафедра фундаментальной и клинической фармакологии

Луганский государственный медицинский университет имени Святителя

Луки, г. Луганск

I.S. Oleynik

**CHANGES IN THE MASS OF THE PRIMARY LYMPHOID ORGANS AFTER
THE INTRODUCTION OF NSAIDS AND NEW DERIVATIVES
1,4-DIHYDROPYRIDINE**

Tutor: MD, professor E.Yu. Bibik

Department of Fundamental and Clinical Pharmacology

Lugansk State Medical University named after St. Luke, Lugansk

Резюме. Изучены особенности влияния НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов на массу тимуса. Масса тимуса крыс, получавших ацетилсалициловую кислоту и нимесулид меньше показателей в контрольной группе на 24,94% и 22,0%, соответственно. Масса тимуса крыс, получавших на протяжении 14 суток новые производные цианотиоацетамида, показали различные данные в отличии от аналогичных значений в контрольной группе.

Ключевые слова: производные 1,4-дигидропиридинов, НПВС, масса тимуса.

Resume. The features of the effect of NSAIDs and new derivatives of 1,4-dihydropyridines on thymus mass were studied. The weight of the thymus of rats treated with acetylsalicylic acid and nimesulide is less than in the control group by 24.94% and 22.0%, respectively. The weight of the thymus of rats treated for 14 days with new derivatives of cyanothioacetamide showed different data in contrast to similar values in the control group.

Key words: derivatives of 1,4-dihydropyridines, NSAIDs, the mass of thymus.

Актуальность. В патогенезе заболеваний различной этиологии особую клиническую значимость имеют иммунные нарушения. В связи с этим, следует обращать особое внимание на иммуотропные свойства уже существующих лекарственных препаратов, а так же вновь синтезированных. Тимус представляет собой лимфоидный орган, в котором возникают возможные органометрические изменения

В результате воздействия иммуотоксических агентов. Тимотоксические изменения можно отследить по уменьшению размера и массы данного лимфоидного органа. Производные 1,4-дигидропиридинов в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с дальнейшей оценкой их иммуотропных свойств [1-5].

Цель: Изучить влияние отдельных НПВС и новых производных 1,4-дигидропиридинов на абсолютную массу тимуса.

Задачи:

1. Изучить показатели массы тимуса половозрелых крыс после введения новых производных 1,4-дигидропиридинов на протяжении 14 дней.

2. Сравнить показатели массы тимуса в соответствии с контрольной, референтными и экспериментальными группами.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 80 белых крысах массой 250-280 г, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в зимне-весенний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической фармакологии.

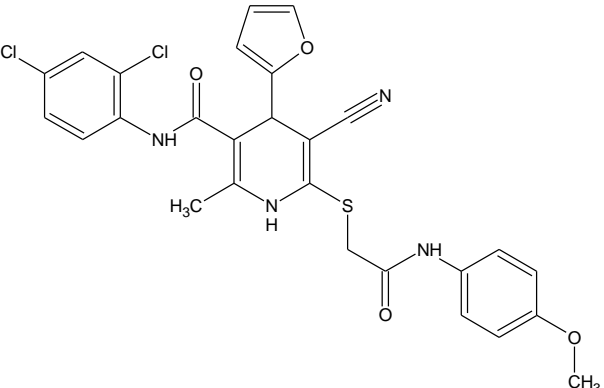
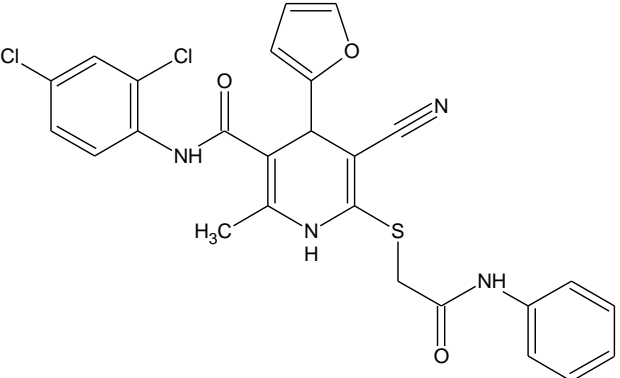
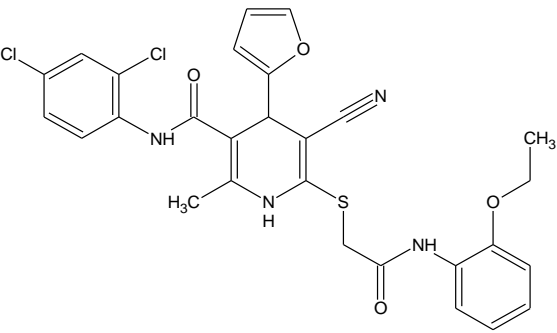
Экспериментальные животные были разделены на 10 групп ($n = 8$): в качестве контроля рассматривали животных, которые вместо фармакокоррекции получали дистиллированную воду; крысам референтных групп каждые 24 часа внутригастрально вводили препараты сравнения - ацетилсалициловая кислота и парацетамол в дозе 50 мг/кг, индометацин в дозе 7 мг/кг, нимесулид в дозе 5 мг/кг; животные экспериментальных групп получали образцы новых производных 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами d02-149, d02-123, d02-172, d02-139, d02-133 в дозе 5 мг/кг. Все они были синтезированы в НИЛ «ХимЭкс» (Зав. лабораторией проф. Кривоколыско С.Г.). Химические структуры новых производных 1,4-дигидропиридинов представлены в таблице 1.

В продолжении эксперимента животные содержались при естественном режиме освещения, относительной влажности воздуха 50-60 % и температуре воздуха 20-25°C, в пластиковых клетках с применением стандартной диеты. Во время забоя из грудной полости извлекали тимус, который далее взвешивали на торсионных весах. Достоверность различий определяли в сравнении с данными контрольной группой.

Табл. 1. Химические структуры новых производных 1,4-дигидропиридинов

| Название образца | Химическая структура |
|---|----------------------|
| D02-123 5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-oxo-2-[(3-(trifluoromethyl)phenyl)amino]ethyl)thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide | |
| D02-133 5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-6-[(2-[(3-methylphenyl)amino]-2-oxoethyl)thio]-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide | |

Продолжение таблицы 1

| | |
|--|--|
| <p>D02-139 5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-6-({2-[(4-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide</p> |  |
| <p>D02-149 6-[(2-anilino-2-oxoethyl)thio]-5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide</p> |  |
| <p>D02-172 5-cyano-N-(2,4-dichlorophenyl)-6-({2-[(2-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide</p> |  |

Результаты и их обсуждение. Макроскопически тимус крыс контрольной группы имел бледно-розовую окраску без видимых патологических изменений. Абсолютная масса его равнялась $0,409 \pm 0,183$ г. Изменения показателей массы тимуса половозрелых крыс после введения исследуемых образцов и препаратов сравнения представлены в таблице 2.

Табл. 2. Изменения показателей массы тимуса половозрелых крыс после введения исследуемых образцов и препаратов сравнения.

| Исследуемые образцы | Среднее значение массы тимуса, г |
|---------------------|----------------------------------|
| d02-149 | $0,369 \pm 0,150$ |
| d02-133 | $0,633 \pm 0,239$ |
| d02-139 | $0,272 \pm 0,096$ |

Продолжение таблицы 2

| | |
|----------------------------------|--------------------|
| d02-123 | 0,464±0,189 |
| d02-172 | 0,390±0,147 |
| Ацетилсалициловая кислота | 0,307±0,108 |
| Индометацин | 0,319±0,130 |
| Парацетамол | 0,551±0,130 |
| Нимесулид | 0,285±0,116 |
| Контрольная группа | 0,409±0,183 |

Животные, получавшие препараты сравнения - ацетилсалициловую кислоту, индометацин и нимесулид характеризовались снижением массы тимуса. При этом минимальные значения этого показателя нами зафиксированы в группе, получавших внутригастрально на протяжении 2 недель нимесулид. А именно, абсолютная масса тимуса у крыс после введения нимесулида составила $0,285 \pm 0,116$ г, что на 30,32% меньше показателей в контрольной группе. Масса тимуса крыс, получавших ацетилсалициловую кислоту, составила $0,307 \pm 0,108$, а в группе животных, получавших индометацин - $0,319 \pm 0,130$. Это меньше показателей в контрольной группе на 24,94% и 22,0%, соответственно. Внутривенное введение парацетамола в дозе 50 мг/кг приводит к росту массы тимуса и в результате эксперимента этот показатель составил $0,551 \pm 0,208$ г.

Масса тимуса крыс, получавших на протяжении 14 суток новые производные цианотиоацетамида с лабораторным шифром **d02-123** равняется $0,464 \pm 0,189$ г. Масса изучаемого нами первичного лимфоидного органа после введения образца **d02-172** составила $0,390 \pm 0,147$ г, что не имеет достоверных отличий от аналогичных значений в контрольной группе.

1,4-дигидропиридин с шифром **d02-149**, вводимый на протяжении 2 недель эксперимента, способствовал незначительному снижению массы тимуса до $0,369 \pm 0,150$, что на 9,78% меньше показателя в контрольной группе.

Лидером по показателю массы тимуса является новый синтезированный образец с шифром **d02-133**. Показатель массы тимуса равняется $0,633 \pm 0,239$ г, что выше показателей контрольной группы в 1,4 раза.

Выводы:

масса тимуса крыс, получавших ацетилсалициловую кислоту и нимесулид меньше показателей в контрольной группе на 24,94% и 22,0%, соответственно. Масса тимуса крыс, получавших на протяжении 14 суток новые производные цианотиоацетамида с лабораторным шифром **d02-123** и **d02-172** не имеет достоверных отличий от аналогичных значений в контрольной группе. Показатель массы тимуса крыс после введения им соединения с шифром **d02-133** выше показателей контрольной группы в 1,4 раза.

Для дальнейшего детального изучения возможных иммуотропных свойств новых производных α -цианотиоацетамида в перспективе необходимо детальное исследование органомерических и морфометрических показателей тимуса крыс и показателей иммунограммы.

Литература

1. Bibik I.V., Bibik E.Y., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic cyanothioacetamide derivatives. *Russian Journal of General Chemistry*. 2021; 9(2): 154-166. DOI: 10.1134/S107036322102002X
2. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of an-aleptic activity of tetrahydropyrido [2,1-B] [1,3,5] tiadiazine derivatives. *Research Result: Pharmacology and Clinical Pharmacology*. 2017; 3(4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
3. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Docenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of the adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019; 18(3): 21-28. (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
4. Gfeller D., Michielin O., Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. *Bioinformatics*. 2013; 29(23): 3073–3079. DOI: 10.1093/bioinformatics/btt540
5. Khan M.M., Khan S., Saigal S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversifi ed tetrahydropyridines. *RSC Advances*. Royal Society of Chemistry (RSC). 2016; 6(48): 42045–42061. DOI: 10.1039/c6ra06767k