Дата публикации: 01.03.2023
DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_5
УДК 615.322

Publication date: 01.03.2023
DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_5
UDC 615.322

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА СОЛОДКИ ГОЛОЙ НА ДАПСОН-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ

Г.Н. Генатуллина, З.В. Жаркова
Астраханский государственный медицинский университет, г. Астрахань, Россия

Аннотация. В настоящее время интерес представляет вопрос изучения возможных осложнений при приеме различных лекарственных средств. Одним из таких является 4,4'-Сульфонилбис[бензоламин] (дапсон), оказывающий бактериостатическое воздействие в отношении *Mycobacterium leprae, Plasmodium, Pneumocystis jirovecii* и являющийся препаратом выбора при лечении таких заболеваний, как лепра, герпетиформный дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид, различные виды васкулитов и др. Целью данного исследования является оценка влияния экстракта солодки голой на дапсон-индуцированные изменения показателей периферической крови. Сочетанное применение экстракта корней солодки голой с дапсоном препятствовало развитию дапсон-индуцированных изменений со стороны периферической крови, а именно анемии, предположительно гемолитического генеза, а также агранулоцитарных изменений.

Ключевые слова: солодка голая, дапсон, дапсон-индуцированные изменения, анемия, агранулоцитоз.

INFLUENCE OF LICORICE EXTRACT ON DAPSONE-INDUCED CHANGES IN PERIPHERAL BLOOD PARAMETERS

G.N. Genatullina, Z.V. Zharkova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Annotation. Currently, the issue of studying possible complications when taking various drugs is of interest. One of these is 4,4'-Sulfonylbis[benzeneamine] (dapsone), which has a bacteriostatic effect against *Mycobacterium leprae, Plasmodium, Pneumocystis jirovecii* and is the drug of choice in the treatment of such diseases as leprosy, Duhring's herpetiform dermatitis, bullous pemphigoid, various types of vasculitis and others. The aim of this study was to evaluate the effect of licorice extract on dapsone-induced changes in peripheral blood parameters. The combined use of licorice root extract with dapsone prevented the development of dapsone-induced changes in the peripheral blood, namely anemia, presumably of hemolytic origin, as well as agranulocytic changes.

Keywords: licorice, dapsone, dapsone-induced changes, anemia, agranulocytosis.

Введение. В настоящее время интерес представляет вопрос изучения возможных осложнений при приеме различных лекарственных средств. Достоверно известно, что многие лекарственные препараты, в частности противомикробные, оказывают пагубное влияние на различные системы, а именно на кроветворную, иммунотропную, антиоксидантную и др. [1]. Одним из таких является 4,4'-Сульфонилбис[бензоламин] (Дапсон), оказывающий бактериостатическое воздействие в отношении *Mycobacterium leprae, Plasmodium, Pneumocystis jirovecii* и являющийся препаратом выбора при лечении таких заболеваний, как лепра, герпетиформный дерматит Дюринга, буллезный пемфигоид, различные виды васкулитов и др. Дапсон обладает противовоспалительными свойствами, ингибирует производство активных форм кислорода [2-5]. В исследованиях установлено, что дапсон при длительном введении в организм способствует развитию нарушений со стороны красной и белой крови [6-9].

Как следствие, поиск средств коррекции указанных изменений является актуальной

проблемой. В качестве средства коррекции может быть рассмотрен экстракт солодки голой. Установлено, что данное растение за счет химического состава (флавоноиды, тритерпеноиды, стероиды, кумарины и др.) оказывает разностороннее биологическое действие: противовоспалительное, противоопухолевое, иммуностимулирующее, антиоксидантное, а также противовирусное и антибактериальное [10-11].

Цель: оценка влияния экстракта солодки голой на дапсон-индуцированные изменения показателей периферической крови.

Методы и организация исследования. Все экспериментальные работы проводились на нелинейных белых крысах (7 мес.). Манипуляции с животными проводились в соответствии с требованиями Директивы Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986). Крысы были разделены на несколько групп: I – контроль (вода очищенная); II – животные, получавшие внутрижелудочно через зонд дапсон (“Novartis”) однократно в дозе 25 мг/кг в течение 28 дней; III – крысы, получавшие перорально дапсон в том же режиме и экстракт корней солодки голой в дозе 50 мг/кг через зонд 1 раз в день в течение 28 дней.

Экстракт корней солодки голой получали путем настаивания сырья на водяной бане при температуре 60 ºС в течение 2 часов, используя в качестве экстрагента раствор спирта этилового 50% концентрации с последующим его выпариванием.

После выведения животных из эксперимента оценивали следующие показатели: количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина, лейкоцитарная формула.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программного обеспечения BIOSTAT с учетом критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В группе животных, получавших дапсон, было отмечено снижение следующих показателей периферической крови в сравнении с контрольной группой: количество эритроцитов – в 1,5 ($p<0,05$) раза, уровень гемоглобина – в 1,3 ($p<0,05$) раза, количество тромбоцитов и лейкоцитов – в 1,2 ($p<0,05$) и 1,7 ($p<0,01$) раза, соответственно; отмечено повышение ретикулоцитов – в 8 ($p<0,01$) раз (табл. 1).

На фоне введения экстракта корня солодки голой отмечались изменения в сравнении с группой «дапсон» в виде повышения количества эритроцитов в 1,3 ($p>0,05$) раза, уровня гемоглобина – в 1,3 ($p<0,05$) раза, количество тромбоцитов и лейкоцитов – в 1,1 ($p>0,05$) и 1,4 ($p<0,05$) раза; снижение ретикулоцитов – в 1,8 ($p<0,05$) раза (табл. 1).

Таблица 1

Влияние экстракта корня солодки голой на дапсон-индуцированные изменения показателей периферической крови крыс

№	Группы животных (n=10)	Контроль	Дапсон	Дапсон + экстракт
1	Эритроциты, $\times10^{12}$	7,2±0,8	4,8±0,5*	6,4±0,7
2	Гемоглобин, г/л	161,0±9,7	123,2±7,8*	152,1±9,0#
3	Ретикулоциты, %	0,5±0,01	4,1±0,9**	2,2±0,3#
4	Тромбоциты, $\times10^{9}$	515,1±32,9	421,0±21,7*	483,0±28,8
5	Лейкоциты, $\times10^{9}$	8,9±0,8	2,9±0,5**	5,9±0,9#

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – измерения достоверны относительно группы «контроль»; # $p<0,05$; ## $p<0,01$ – измерения достоверны относительно группы «дапсон»

Таблица 2

Влияние экстракта корня солодки голой на дапсон-индуцированные изменения лейкоцитарной формулы крыс

№	Группы животных (n=10)	Контроль	Дапсон	Дапсон + экстракт
1	Эозинофилы, %	3,5±0,4	0,1±0,01**	2,0±0,1##
2	Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,7±0,4	1,6±0,07**	3,9±0,7##
3	Сегментоядерные нейтрофилы, %	25,6±1,8	7,2±0,9**	26,5±1,3##
4	Лимфоциты, %	59,8±5,9	91±8,7*	65,2±4,2#
5	Моноциты, %	5,2±0,7	0,2±0,01**	2,0±0,9#

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – измерения достоверны относительно группы «контроль»; # $p<0,05$; ## $p<0,01$ – измерения достоверны относительно группы «дапсон»

Результаты изучения влияния экстракта корня солодки на дапсон-индуцированные изменения лейкоцитарной формулы показаны в таблице 2.

Под влиянием дапсона были отмечены следующие изменения в сравнении с контролем: снижение эозинофилов и моноцитов практически в 25 ($p<0,01$) раз, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов – в 3,5 ($p<0,01$) раза; было отмечено увеличение лимфоцитов в 1,5 ($p<0,05$) раза.

На фоне введения экстракта корня солодки голой в сравнении с группой «дапсон» были получены следующие результаты: увеличение эозинофилов и моноцитов в 20 ($p<0,01$) и 10 ($p<0,05$) раз соответственно, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов – в 2,5 ($p<0,01$) и 3,7 ($p<0,01$) раза соответственно; количество лимфоцитов при этом уменьшилось в 1,4 ($p<0,05$) раза.

Полученные результаты указывают на возможное развитие гемолитической анемии, сопровождающейся снижением количества эритроцитов, гемоглобина, а также тромбоцитов и лейкоцитов, в группе животных, принимавших на протяжении 28 дней дапсон в дозе 25 мг/кг. При анализе лейкограммы было установлено, что длительный прием дапсона может спровоцировать развитие агранулоцитоза, что сопровождается резким снижением лейкоцитов и гранулоцитов с моноцитами [12-13]. Данные результаты подтверждаются многочисленными исследованиями, которые свидетельствуют о возникновении побочных эффектов при лечении дапсоном на протяжении нескольких недель [14-15].

Развитие гемолитической анемии при приеме дапсона может быть связано с формированием гаптенов или же с формированием иммунных комплексов, что является результатом образования аутоантител к эритроцитам или неиммунологической абсорбции белка на мембранах эритроцитов [16]. Развитие агранулоцитоза связывают с разрушением нейтрофилов антителами лил же с токсическим угнетением костного мозга.

Сочетанное применение экстракта корней солодки голой с дапсоном препятствовало развитию дапсон-индуцированных изменений со стороны периферической крови, а именно анемии, предположительно гемолитического генеза, а также агранулоцитарных изменений [17]. Достоверно известно, что биологически активные вещества солодки, а именно глицирризиновая кислота и комплекс флавоноидов способны повышать уровень эритроцитов и гемоглобина, а также исключать развитие нейтрофило- и моноцитопении за счет их молекулярных механизмов, оказывающих стимулирующее влияние на костный мозг [10, 18, 19].

Заключение. Таким образом, экстракт корня солодки голой способен оказывать корригирующее воздействие на измененные

показатели периферической крови, а именно количество форменных элементов, уровень гемоглобина и процентное соотношение различных видов лейкоцитов, возникающие в результате длительного воздействия дапсона.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии / И.Н. Тюренков, М.А. Самотруева, А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78. – № 12. – С. 15-17.
2. Лужнова, С. А. Коррекция дапсон-индуцированных изменений лейкопоэза альфа-токоферолом / С. А. Лужнова, М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 5. – С. 142.
3. Update on the use of dapsone in dermatology / Ghaoui N., Hanna E., Abbas O. [et al] // International journal of dermatology. – 2020. – Vol. 59 (7). – pp. 787-795.
4. Use of dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria / S. E. Liang, R. Hoffmann, E. Peterson, N. A. Soter // JAMA dermatology. – 2019. – Vol. 155(1). – pp. 90-95.
5. Dapsone suppresses disease in preclinical murine models of pemphigoid diseases / Murthy S., Schilf P., Patzelt S. [et al] // Journal of Investigative Dermatology. – 2021. – Vol. 141(11). – pp. 2587-2595.
6. Ezhilarasan, D. Dapsone-induced hepatic complications: it's time to think beyond methemoglobinemia / D. Ezhilarasan // Drug and Chemical Toxicology. – 2021. – Vol. 44(3). – pp. 330-333.
7. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone / Molinelli E., Paolinelli M., Campanati A. [et al] // Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology. – 2019. – Vol. 15(5). – pp. 367-379.
8. Keerty, D. Dapsone-induced hypoxia / D. Keerty, K. Eaton, E. Haynes // Cureus. – 2020. – Vol. 12(7). – P. e9334.
9. Альфа-токоферол как корректор дапсон-индуцированных изменений показателей лейкограммы / С. А. Лужнова, М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, Р. Ж. Абдрешева // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 580-583.
10. Glycyrrhiza glabra (Licorice): A comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology / Wahab S., Annadurai S., Abullais S. S. [et al] / Plants. – 2021. – Vol. 10(12). – pp. 2751.
11. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of Glycyrrhiza glabra L.(Fabaceae) / El-Saber Batiha G., Magdy Beshbishy A., El-Mleeh A. [et al] // Biomolecules. – 2020. – Vol. 10(3). – P. 352.
12. Dapsone-induced agranulocytosis: symptoms may alert more reliably than the current blood monitoring protocol / St Claire K., Kaul S., Caldito E. G. [et al] // Caldito British Journal of Dermatology. – 2021. – Vol. 184(5). – pp. 962-963.
13. Dapsone Induced Agranulocytosis and Hemolytic Anemia in Immune Thrombocytopenic Purpura. / S. Bartakke, A. Sampagar, N. Reddy, R. Kangle // The Indian Journal of Pediatrics. – 2020. – Vol. 87. – pp. 856-856.
14. Dapsone induced neutropenic sepsis in a patient with immune mediated thrombocytopenia / Jayasundara U. K., Selladurai P., Wickramarathne H. P. J. S. [et al] // International Journal of Medical Reviews and Case Reports. – 2019. – Vol. 3(1). – pp. 67-67.
15. Hilder, R. The adverse drug effects of dapsone therapy in leprosy: a systematic review / R. Hilder, D. Lockwood // Leprosy Review. – 2020. – Vol. 91(3). – pp. 232-243.
16. Drug-induced hemolytic anemia / O. D. Ostroumova, S. A. Bliznyuk, A. I. Kochetkov, A. G. Komarova // Medical Alphabet. – 2021. – Vol. 1. – pp. 49-56.
17. Amelliya, D. A Review: Plants That Have Activities As Anti-Anemia / D. Amelliya, H. Arifin, W. Kardela // Journal of Pharmacy and Biological Sciences. – 2021. – Vol. 16(1). – pp. 48-55.
18. Recent Advances in Glycyrrhiza glabra (Licorice)-Containing Herbs Alleviating Radiotherapy- and Chemotherapy-Induced Adverse Reactions in Cancer Treatment / Wang K. L., Yu Y. C., Chen H. Y. [et al] // Metabolites. – 2022. – Vol. 12(6). – P. 535.
19. Phytochemistry, pharmacological activity and potential health benefits of Glycyrrhiza glabra / M. K. Hasan, I. Ara, M. S. A. Mondal, Y. Kabir // Helicopter. – 2021. – Vol. 7(6). – P. e07240.

REFERENCES

1. Tyurenkov I.N., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Yasenyavskaya A.L. Phenotropil as a

modulator of cytokine levels under conditions of experimental immunopathology. *Experimental and Clinical Pharmacology*, 2015, vol. 78, no. 12, pp. 15-17. (in Russ.)
2. Luzhnova S.A., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L. Correction of dapsone-induced changes in leukopoiesis with alpha-tocopherol. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2013, no. 5, pp. 142. (in Russ.)
3. Ghaoui N., Hanna E., Abbas O., Kibbi A.G., Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *International journal of dermatology*, 2020, vol. 59, no 7, pp. 787-795.
4. Liang S.E., Hoffmann R., Peterson E., Soter N.A. Use of dapsone in the treatment of chronic idiopathic and autoimmune urticaria. *JAMA dermatology*, 2019, vol. 155, no. 1, pp. 90-95.
5. Murthy S., Schilf P., Patzelt S., Thieme M., Becker M., Kröger L., Bremer T., Derenda-Hell A., Knebel L., Fagiani F., Ibrahim S.M., Schmidt E., Zillikens D., Sadik C.D. Dapsone suppresses disease in preclinical murine models of pemphigoid diseases. *Journal of Investigative Dermatology*, 2021, vol. 141, no. 11, pp. 2587-2595.
6. Ezhilarasan D. Dapsone-induced hepatic complications: it's time to think beyond methemoglobinemia. *Drug and Chemical Toxicology*, 2021, vol. 44, no. 3, pp. 330-333.
7. Molinelli E., Paolinelli M., Campanati A. Brisigotti V., Offidani A. Metabolic, pharmacokinetic, and toxicological issues surrounding dapsone. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 2019, vol.15, no. 5, pp. 367-379.
8. Keerty D., Eaton K., Haynes E. Dapsone-induced hypoxia. *Cureus*, 2020, vol. 12, no 7, p. e9334.
9. Luzhnova S.A., Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Abdresheva R.Zh. Alpha-tocopherol as a corrector of dapsone-induced changes of the indicators of leukogram. *Fundamental research*, 2013, no. 7-3, pp. 580-583. (in Russ)
10. Wahab S., Annadurai S., Abullais S.S. Das G., Ahmad W., Ahmad M.F., Kandasamy G., Vasudevan R., Ali M.S., Amir M. Glycyrrhiza glabra (Licorice): A comprehensive review on its phytochemistry, biological activities, clinical evidence and toxicology. *Plants*, 2021, vol. 10, no. 12, pp. 2751.
11. El-Saber Batiha G., Magdy Beshbishy A., El-Mleeh A. Abdel-Daim M.M., Devkota H.P. Traditional uses, bioactive chemical constituents, and pharmacological and toxicological activities of Glycyrrhiza glabra L.(Fabaceae). *Biomolecules*, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 352.
12. Claire K.St., Kaul S., Caldito E.G., Kramer O.N., Griffin T., Albrecht J. Dapsone-induced agranulocytosis: symptoms may alert more reliably than the current blood monitoring protocol. *Caldito British Journal of Dermatology*, 2021, vol. 184, no. 5, pp. 962-963.
13. Bartakke S.P., Sampagar A.A., Reddy N.A., Kangle R. Dapsone Induced Agranulocytosis and Hemolytic Anemia in Immune Thrombocytopenic Purpura. *The Indian Journal of Pediatrics*, 2020, vol. 87, pp. 856-856.
14. Jayasundara U.K., Selladurai P., Wickramarathne H.P.J.S., Sugathapala AGH, Wijegunaratne T. Dapsone induced neutropenic sepsis in a patient with immune mediated thrombocytopenia. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2019, vol. 3, no 1, pp. 67-67.
15. Hilder R., Lockwood D. The adverse drug effects of dapsone therapy in leprosy: a systematic review. *Leprosy Review*, 2020, vol. 91, no 3, pp. 232-243.
16. Ostroumova O.D., Bliznyuk S.A., Kochetkov A.I., Komarova A.G. Drug-induced hemolytic anemia. *Medical Alphabet*, 2021, vol. 1, pp. 49-56.
17. Amelliya D., Arifin H., Kardela W. A Review: Plants That Have Activities As Anti-Anemia. *Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 48-55.
18. Wang K.L., Yu Y.C., Chen H.Y. Chiang Y.F., Ali M., Shieh T.M., Hsia S.M. Recent Advances in Glycyrrhiza glabra (Licorice)-Containing Herbs Alleviating Radiotherapy-and Chemotherapy-Induced Adverse Reactions in Cancer Treatment. *Metabolites*, 2022, vol. 12, no. 6, pp. 535.
19. Hasan M.K., Ara I., Mondal M.S.A., Kabir Y. Phytochemistry, pharmacological activity and potential health benefits of Glycyrrhiza glabra. *Helicopter*, 2021, vol. 7, no. 6, p. e07240.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гузель Наилевна Генатуллина – кандидат биологических наук, заместитель руководителя Научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: genatullina@mail.ru.

Зинаида Владимировна Жаркова – научный сотрудник научно-исследовательского центра, ассистент кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, e-mail: morikova21@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Guzel' Nailevna Genatullina – Candidate of Biological Sciences, Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: genatullina@mail.ru.

Zinaida Vladimirovna Zharkova – Researcher of the Research Center, Assistant of the Department of Hygiene of the Medical and Preventive Faculty with a course of Post-Graduate Education, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: morikova21@mail.ru.

Для цитирования: Генатуллина, Г. Н. Влияние экстракта солодки голой на дапсон-индуцированные изменения показателей периферической крови / Г. Н. Генатуллина, З. В. Жаркова // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 7. – № 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2023_07_01_5

For citation: Genatullina G.N., Zharkova Z.V. Influence of licorice extract on dapsone-induced changes in peripheral blood parameters. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 7, no. 1. DOI: 10.51871/2588-0500_2022_07_01_5