

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 615.01

К.А. Баденикова¹, Г.Г. Юшков¹, А.А. Гущина¹, В.В. Бенеманский¹, А.С. Гущин²

ФОРМИРОВАНИЕ ОТВЕТНОЙ РЕАКЦИИ ОРГАНИЗМА КРЫС НА ОДНОКРАТНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТОМ ТЕРИЗИДОН – 300 МГ

¹ ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (Ангарск)

² ОАО «Фармасинтез» (Иркутск)

В статье представлены материалы экспериментального изучения препарата Теризидон в условиях однократного перорального воздействия на животных в различных дозах в целях выявления ответной реакции организма для использования в оценке общетоксического действия перспективного противотуберкулезного препарата.

Ключевые слова: Теризидон, экспериментальное исследование однократного воздействия

FORMATION OF RESPONSE OF RATS ORGANISM ON SINGLE INFLUENCE OF TERIZIDONE – 300 MG

K.A. Badenikova¹, G.G. Yushkov¹, A.A. Gushchina¹, V.V. Benemanskiy¹, A.S. Gushchin²

¹ Angarsk State Technical Academy, Angarsk

² Public Corporation «Farmasintez», Irkutsk

The article presents the materials of experimental study of Terizidone preparation in conditions of single peroral influence on animals in different doses with a view to reveal response of an organism for using in the evaluation of general toxic action of an advanced antituberculous preparation.

Key words: Terizidone, experimental research of single influence

Теризидон (C₁₄H₁₄N₄O₄ CAS 25683–71–0) – бактериостатический антибиотик широкого спектра действия. Из побочных эффектов отмечены: головная боль, головокружение, повышенная возбудимость, тремор, бессонница и чувство опьянения [1]. Еще в 1976 г., когда Теризидон использовали для лечения инфекций мочевыводящих путей, на животных была выявлена его способность ингибировать β-аланинаминотрансферазу [2]. Позднее (в 1996 г.) по величине частоты доминантных леталей было установлено отсутствие у Теризидона мутагенных свойств [3]. Из лабораторных данных упоминаются: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание билирубина и креатинина в крови, что открыло дорогу Теризидону на рынок противотуберкулезных препаратов, достигшую в 2007–2008 гг. и России.

Цель настоящего исследования – уточнить механизмы развития побочных эффектов при лечении Теризидоном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили с использованием нелинейных самцов и самок крыс, находящихся в стационарных условиях вивария (ветудостосерение 238 № 0018669). Препарат в виде водного раствора в дозах 200 и 13 мг/кг вводили внутриже-

лудочно через атравматический зонд, однократно. Проводили измерение величин показателей на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения на фоне динамического контроля. Дозирование проводилось по активному компоненту препарата с учетом требований Инструкции по его медицинскому применению. Все эксперименты выполнялись в строгом соответствии с требованиями Руководства по экспериментальному исследованию новых фармакологических веществ [4], а также Приказа Минздрава СССР № 755 от 12.08.1977 о правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных, Декларации WMA Хельсинки (2008) и Директивы 86/609/ЕЕС (1986).

Согласно требованиям официальных методических руководств [5, 6], унифицированными методами определяли: массу тела, потребление воды, исследовательский рефлекс, спонтанную двигательную активность с ее автоматической регистрацией, суммационно-подпороговый показатель (СПП), частоту сердечных сокращений (ЧСС), нагрузочную пробу с гексенолом, общий анализ крови, содержание холестерина, мочевины, глюкозы, общего белка, креатинина в сыворотке крови, а также активность аланин- и аспартатаминотрансфераз. Количественные данные получены с помощью биохимического анализатора EURO

Lyser (Австрия) и гематологического — Немолух (Китай).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием t-критерия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Существенных отличий от контроля в приросте массы тела животных не отмечено, равно как и потребляемой крысами воды. При биохимическом исследовании однократного воздействия Теризидоном установлено некоторое повышение количества мочевины в сыворотке крови, снижение содержания глюкозы; оказалось характерным снижение активности печеночных трансфераз и повышение количества общего белка (табл. 1).

Отмеченное было свойственно только животным, получавшим Теризидон в дозе 200 мг/кг. Ни промежуточная, ни терапевтическая дозы такого эффекта не вызвали.

В то же время у животных, получавших Теризидон в дозе 200 мг/кг, статистически достоверно снизилась величина СПП на 1–3-и сутки после введения препаратов (табл. 2). Температура тела на протяжении всего срока наблюдения оставалась неизменной. Спонтанная двигательная активность достоверно снижалась только на первые сутки при введении препарата в дозе 200 мг/кг (табл. 3). Продолжительность гексеналового сна приобретала едва заметную тенденцию к увеличению. Частота сердечных сокращений

Таблица 1
Динамика биохимических показателей при однократном введении препарата Теризидон ($n = 10$)

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		1-е	3-и	7-е	14-е	21-е
Динамика активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самцов при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	78,8 ± 3,8*	33,4 ± 3,6*	48,5 ± 3,7*	63,3 ± 3,0	61,7 ± 2,6
	13	61,7 ± 2,1	62,3 ± 1,8	60,1 ± 2,2	61,8 ± 1,4	60,1 ± 2,0
	Контроль	60,0 ± 1,7	61,8 ± 2,4	59,6 ± 1,0	62,3 ± 2,1	60,3 ± 1,9
Динамика активности аланинаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самок при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	77,4 ± 4,0*	36,7 ± 4,2*	50,3 ± 3,1*	66,7 ± 4,3	65,2 ± 1,3
	13	63,5 ± 2,8	65,4 ± 1,8	64,3 ± 2,0	63,8 ± 1,8	65,2 ± 1,0
	Контроль	61,7 ± 1,4	63,5 ± 3,0	61,8 ± 1,2	65,6 ± 3,4	66,3 ± 2,8
Динамика активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самцов при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	306,9 ± 4,0	210,4 ± 2,6*	284,5 ± 9,2	309,1 ± 3,4	306,5 ± 4,8
	13	296,7 ± 1,9	301,4 ± 3,2	305,2 ± 4,4	310,2 ± 4,0	300,5 ± 2,1
	Контроль	301,6 ± 4,2	316,6 ± 1,8	292,1 ± 1,5	314,3 ± 2,0	298,4 ± 2,9
Динамика активности аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови крыс-самок при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	310,8 ± 4,1	226,6 ± 3,0*	301,5 ± 7,2	308,2 ± 3,1	311,4 ± 3,0
	13	300,6 ± 3,8	315,9 ± 4,0	312,2 ± 1,8	318,5 ± 2,1	319,4 ± 1,1
	Контроль	305,9 ± 2,1	311,6 ± 1,8	316,7 ± 2,4	321,5 ± 3,0	318,6 ± 1,5
Динамика содержания общего белка в сыворотке крови крыс-самцов при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	76,5 ± 4,8	80,4 ± 3,0	94,2 ± 1,2*	88,6 ± 2,0*	76,3 ± 1,1
	13	77,9 ± 1,0	75,2 ± 1,4	76,8 ± 2,0	77,5 ± 1,4	77,1 ± 2,0
	Контроль	76,8 ± 1,1	78,3 ± 1,0	77,9 ± 0,9	80,1 ± 2,0	77,5 ± 1,4
Динамика содержания общего белка в сыворотке крови крыс-самок при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	79,6 ± 0,8	80,3 ± 0,9	91,6 ± 1,4*	87,3 ± 1,0*	79,4 ± 1,5
	13	79,4 ± 1,1	80,1 ± 1,0	77,2 ± 1,0	79,2 ± 1,4	78,4 ± 0,9
	Контроль	80,1 ± 1,6	79,4 ± 1,2	79,5 ± 1,1	80,5 ± 0,8	80,3 ± 0,9
Динамика содержания мочевины в сыворотке крови крыс-самцов при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	8,5 ± 0,06*	9,1 ± 0,07*	8,1 ± 0,06	8,1 ± 0,06	8,1 ± 0,05
	13	8,1 ± 0,05	8,1 ± 0,06	8,1 ± 0,04	8,1 ± 0,03	8,1 ± 0,02
	Контроль	8,1 ± 0,05	8,11 ± 0,05	8,12 ± 0,06	8,1 ± 0,05	8,11 ± 0,04
Динамика содержания мочевины в сыворотке крови крыс-самок при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	8,4 ± 0,06*	8,7 ± 0,08*	8,0 ± 0,05	8,0 ± 0,06	8,0 ± 0,04
	13	7,9 ± 0,05	8,0 ± 0,06	7,9 ± 0,04	8,0 ± 0,03	8,0 ± 0,05
	Контроль	8,0 ± 0,05	7,9 ± 0,04	8,0 ± 0,06	8,0 ± 0,04	7,9 ± 0,05
Динамика содержания глюкозы в сыворотке крови крыс-самцов при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	5,0 ± 0,07*	4,8 ± 0,06*	5,6 ± 0,07	5,6 ± 0,08	5,5 ± 0,05
	13	5,6 ± 0,04	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,06	5,5 ± 0,04	5,6 ± 0,04
	Контроль	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04	5,5 ± 0,05	5,6 ± 0,04
Динамика содержания глюкозы в сыворотке крови крыс-самок при однократном введении Теризидона, Ед/л	200	5,0 ± 0,06*	4,9 ± 0,05*	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04	5,6 ± 0,03
	13	5,6 ± 0,03	5,6 ± 0,04	5,5 ± 0,06	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,04
	Контроль	5,5 ± 0,04	5,6 ± 0,05	5,6 ± 0,06	5,6 ± 0,04	5,6 ± 0,05

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P < 0,05$.

практически не отличалась от контроля. Из гематологических показателей обратило на себя внимание снижение количества гемоглобина на 3-и сутки у животных при дозе 200 мг/кг, снижение же количества эритроцитов произошло

на 7-е сутки с повышением в периферической крови ретикулоцитов. Некоторое повышение количества лейкоцитов у животных при дозе 200 мг/кг не достигало уровня статистической достоверности (табл. 5).

Таблица 2
Динамика суммационно-подпорогового показателя у крыс при однократном введении

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Суммационно-подпороговый показатель (в)	200	7,3 ± 0,3	5,05 ± 0,45*	10,8 ± 0,35*	8,3 ± 0,4	7,7 ± 0,65
	13	7,25 ± 0,45	6,85 ± 0,55	7,2 ± 0,55	7,3 ± 0,45	7,45 ± 0,4
	Контроль	7,25 ± 0,45	7,35 ± 0,5	7,3 ± 0,4	7,4 ± 0,5	7,45 ± 0,5

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P < 0,05$.

Таблица 3
Динамика спонтанной двигательной активности крыс при однократном введении

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Спонтанная двигательная активность (перес./3 мин)	200	120,45 ± 4,1	94,05 ± 7,8*	104,75 ± 8,05	123,35 ± 10,1	116,95 ± 5,8
	13	121,9 ± 4,55	121,05 ± 4,75	120,35 ± 5,55	116,75 ± 7,35	110,1 ± 3,85
	Контроль	124,35 ± 6,75	121,95 ± 6,15	119,65 ± 5,85	117,5 ± 8,25	111,15 ± 3,65

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P \leq 0,05$.

Таблица 4
Динамика исследовательского рефлекса у крыс при однократном введении

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)			
		Фон	1-е	3-и	21-е
«Норковый» рефлекс (загл./3 мин)	200	8,8 ± 0,65	3,3 ± 0,85*	8,3 ± 0,65	7,8 ± 0,6
	13	9,35 ± 0,65	9,1 ± 0,55	7,3 ± 0,35	7,15 ± 0,55
	Контроль	9,2 ± 0,75	8,7 ± 0,55	7,65 ± 0,35	7,25 ± 0,35

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны $P \leq 0,05$.

Таблица 5
Динамика гематологических показателей у крыс при однократном введении Теризидона

Показатель	Доза, мг/кг	Срок наблюдения (сутки)				
		Фон	1-е	3-и	7-е	21-е
Содержание гемоглобина, г/л	200	140,05 ± 1,4	138,4 ± 2,75	123,15 ± 5,15*	136,3 ± 7,05	140,05 ± 1,9
	13	138,1 ± 0,9	138,15 ± 0,95	139,3 ± 1,75	139,65 ± 2,8	139,55 ± 2,75
	Контроль	137,8 ± 0,85	138,05 ± 0,95	139,85 ± 2,8	139,95 ± 2,1	139,7 ± 3,05
Количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	200	7,0 ± 0,1	7,0 ± 0,2	6,75 ± 0,2	6,35 ± 0,1*	7,15 ± 0,2
	13	7,05 ± 0,1	7,1 ± 0,1	7,0 ± 0,1	7,05 ± 0,08	7,05 ± 0,095
	Контроль	7,05 ± 0,1	7,0 ± 0,08	7,05 ± 0,09	7,0 ± 0,08	7,05 ± 0,09
Количество ретикулоцитов, %	200	20,5 ± 0,45	21,15 ± 0,55	21,75 ± 0,6	24,7 ± 0,55*	22,0 ± 0,95
	13	19,85 ± 0,55	20,05 ± 0,45	20,65 ± 0,65	20,2 ± 0,45	20,2 ± 0,4
	Контроль	19,85 ± 0,65	19,9 ± 0,5	19,5 ± 0,55	19,35 ± 0,6	19,6 ± 0,8
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/л$	200	8,7 ± 0,45	9,25 ± 0,9	10,2 ± 1,1	9,5 ± 0,65	9,7 ± 0,95
	13	8,55 ± 0,55	8,8 ± 0,45	8,85 ± 0,55	8,85 ± 0,7	8,8 ± 0,6
	Контроль	8,75 ± 0,5	8,8 ± 0,45	8,75 ± 0,55	8,55 ± 0,55	8,8 ± 0,45

Примечание: * – отличия от контроля статистически достоверны при $P \leq 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эксперименты показали, что Теризидон в дозе 200 мг/кг при однократном введении грызунам оказывает нейротропное действие (СПП, спонтанная двигательная активность, исследовательский рефлекс) с угнетением активности печеночных трансфераз, повышением содержания общего белка в сыворотке, мочевины и снижением уровня глюкозы.

Полученные данные согласуются с данными литературы. При введении препарата внутрижелудочно однократно в терапевтической дозе — 13 мг/кг, существенных отклонений в состоянии животных от контроля не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. — М.: Русский врач, 2003. — 154 с.

2. Лабораторные методы в клинике / Под ред. В.В.Меньшикова. — М.: Медицина, 1987. — С. 106 — 125.

3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Ремедиум, 2000. — 398 с.

4. American hospital formulary service — drug information 96 / Ed. G.K. McEvoy. — Bethesda MO: American Society of Health-System pharmacists Inc., 1996. — P. 404.

5. Strata A. Clinical pharmacology of Terizidone // Lotta Tuberc. — 1971. — Vol. 41 (3). — P. 367 — 368.

6. Yasumitsu T., Takao T., Kakimoto Y. Inhibition of metabolism of beta-alanine and beta-aminoisobutyric acid by D-cycloserine // Biochem. Pharmacol. — 1976. — Vol. 25, N 3. — P. 253 — 258.

Сведения об авторах

Баденникова Ксения Артемьевна — аспирант кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665835, г. Ангарск, ул. Чайковского, 60; тел.: 8 (3955) 67-18-32; e-mail: osya_88@mail.ru)

Юшков Геннадий Георгиевич — кандидат медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека, заместитель директора по науке НИИ биофизики ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Гущина Алла Анатольевна — заведующая лабораторией токсикологической биохимии ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия»

Бенеманский Виктор Викторович — доктор медицинских наук, профессор кафедры экологии и безопасности деятельности человека ФГБОУ ВПО «Ангарская государственная техническая академия» (665830, г. Ангарск, ул. Партизанская, 2; тел.: (3955) 95-70-68; e-mail: emil09.42@mail.ru)

Гущин Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, директор ОАО «Фармсинтез», директор по науке и инновациям ОАО «Фармсинтез» (664040, г. Иркутск, ул. Тухачевского, 3; тел.: 8 (3952) 55-03-55, 8 (3952) 44-13-85, факс: 8 (3952) 55-03-25; e-mail: pharmasyntez@gin.global-one.ru)