

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ТИЕНАМ» НА НЕКОТОРЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

¹Сергеева Е.О., ¹Саджая Л.А., ¹Потапова А.А., ²Додохова М.А., ¹Тираспольская С.Г.

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пятигорск, Россия (357532, Пятигорск, пр. Калинина, 11), e-mail: maklea@yandex.ru;

²ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: dodohova@mail.ru

Исследование биохимического профиля продемонстрировало незначительные изменения некоторых биохимических показателей крови. На состояние углеводного обмена препарат «Тиенам» оказал следующее влияние: 14-дневное введение тиенама в дозе 650,0 мг/кг привело к повышению концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс – самок и самцов. При использовании дозы 130,0 мг/кг уровень глюкозы вырос только в группе самок, получавших тиенам. Через 2 недели после отмены препарата данный показатель оставался повышенным у самок, получавших тиенам в дозе 130,0 мг/кг, а также у самок, получавших тиенам в дозе 650 мг/кг. Влияние препарата на состояние антиоксидантной функции печени было следующим: 14-дневное введение тиенама в дозе 650 мг/кг вызвало повышение уровня общего билирубина в группах самок и самцов, что происходит за счёт повышения фракции связанного билирубина. В этих же группах наблюдалось увеличение и свободного билирубина примерно в равной степени. Это повышение было транзиторным и через 14 дней после отмены препаратов у самцов и самок, получавших тиенам в дозе 650,0 мг/кг, уровень общего билирубина и его фракций нормализовались

Ключевые слова: антибиотики, токсическое действие, имипенем, циластатин, тиенам.

THE STUDY OF THE INFLUENCE OF THE DRUG "TIENAM" ON SOME BIOCHEMICAL INDICES OF BLOOD SERUM

¹Sergeeva E.O., ¹Sadjaja L.A., ¹Potapova A.A., ²Dodohova M.A., ¹Tiraspolskya S.G.

¹Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – a branch of the State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education “Volgograd State Medical University” of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia (357532, Pyatigorsk, Kalinin avenue, 11), e-mail: skulteiv@mail.ru;

²State Budgetary Educational Establishment of Higher Professional Education "Rostov state medical University" of the Ministry of Public Health Services of the Russian Federation, Rostov-on-don, e-mail: dodohova@mail.ru

A study of biochemical profile showed insignificant changes in some blood biochemical indices. On condition carbohydrate metabolism product "Tienam" had the following effect: 14-day administration of Tienam at a dose 650,0 mg/kg resulted in increased concentrations of glucose in the blood serum of rat females and males. When you use a dose 130,0 mg/kg, glucose levels increased only in the group of females treated with Tienam. 2 weeks after discontinuation of the drug the figure was still elevated in females treated with Tienam at a dose of 130,0 mg/kg, and in females treated with Tienam at a dose of 650 mg/kg. The effect of the drug on the state of antitoxic liver function was as follows: 14-day administration of Tienam at a dose of 650 mg/kg caused an increase in the level of total bilirubin in groups of females and males, which occurs at the expense of increasing the bound fraction of bilirubin. In these groups there was an increase in free bilirubin in roughly equal measure. This increase was transient and by 14 days after cessation of treatment in males and females treated with Tienam at a dose 650,0 mg/kg levels of total bilirubin and its fractions was normalized

Keywords: antibiotics, toxic effects, imipenem, cilastatin, tienam.

В 20-е годы прошлого столетия были открыты вещества, которые, как тогда казалось, должны были заставить отступить большинство инфекционных болезней. Имя этим веществам – антибиотики. Их массовое применение стало возможным в 50-е, 60-е годы XX столетия, когда для их производства в промышленных масштабах был внедрён метод глубинного культивирования микроорганизмов. Генная инженерия позволила создавать

штаммы бактерий, обладающие высокой производительностью антибиотических веществ. Другими словами, антибиотики стали доступными, а их производство – выгодным [8]. Появление антибиотиков в медицине можно сравнить с революцией.

За последние годы резко возросло значение антибиотиков в решении важнейших теоретических проблем биохимии.

Антибиотики — вещества природного или полусинтетического происхождения, подавляющие рост живых клеток, чаще всего прокариотических или простейших. Изучение строения антибиотиков позволило подойти к раскрытию механизма их действия, особенно благодаря огромным успехам в области молекулярной биологии. Расширение знаний о структуре и синтезе клеточных оболочек, о роли нуклеиновых кислот позволило выяснить точки приложения действия антибиотиков в бактериальной клетке [3].

По спектру антимикробного действия различают антибиотики, активные относительно грамположительных микроорганизмов (пенициллины, макролиды и др.), активные в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов (аминогликозиды), антибиотики широкого спектра действия (левомецетин, тетрациклин), антибиотики с противогрибковым действием (в основном полиены).

Для рационального применения антибиотиков и повышения их терапевтического эффекта углубленно изучается механизм их действия. Зная особенности действия антибиотиков на микробную клетку, можно разработать методы их комбинированного применения для лечения инфекций, вызванных устойчивыми возбудителями. Синтез антибиотиков с заранее заданными свойствами также требует новых подходов к изучению механизма их действия. С этой целью изучают зависимость действия антибиотиков от химического строения, наличия активных центров в молекуле и других тонких структурных особенностей, обуславливающих действие препаратов. Хотя в данной области в последние годы достигнуты значительные успехи, вопрос о механизме действия многих антибиотиков нельзя считать решенным.

Судьба антибиотиков в организме определяется их фармакокинетикой, метаболизмом и степенью связывания белками. Предпосылкой для хорошего терапевтического действия является достаточная всасываемость. Концентрация антибиотиков в крови определяется многими факторами: степенью всасываемости антибиотика, распределением в организме и выделением, биохимическими превращениями и его распадом в тканях, диффузионная способность и антибактериальное действие.

Тиенам – антибиотик с широким спектром действия, состоящий из двух компонентов (имипенем и циластатин натрия).

Тиенам является успешным новым антибактериальным средством. Он уничтожает взрослые и развивающиеся формы микроорганизмов, то есть обладает выраженной бактерицидной активностью. Важной является способность тиенама уничтожать, практически, все бактерии, которые являются наиболее частыми возбудителями инфекционных заболеваний. В огромном списке микроорганизмов, проявляющих чувствительность к действию этого лекарства, немалое место занимают грамположительные бактерии, которые нередко оказываются устойчивы к терапии другими антибиотиками. Это позволяет начинать лечение тиенамом таких инфекций, для которых еще не определен возбудитель. Кроме того, данный антибиотик оказывается незаменим при наличии смешанной инфекции. Этот лекарственный препарат используется для купирования инфекционных процессов любой локализации (органа, вида ткани, в которой он протекает).

Производят тиенам в виде порошков, из которых готовят растворы для внутривенных или внутримышечных инфузий и инъекций. При всей своей мощи, этот антибиотик минимально действует на здоровье пациента, принимающего его. Как правило, нежелательные симптомы, если они отмечены, проявляются слабо и проходят после того, как терапия завершается.

Целью данного исследования явилась оценка влияния препарата «Тиенам» на некоторые биохимические показатели сыворотки крови при изучении общетоксического действия, проводимого в условиях хронического эксперимента.

Материалы и методы

«Тиенам, порошок для приготовления раствора для инфузий, 500 мг+500 мг имипенем+циластатин», Владелец РУ «Мерк Шарп и Доум Б.В.», Нидерланды, производитель (выпускающий контроль качества): ЗАО «ОРТАТ», Россия). Для проведения опыта было использовано 3 группы животных по 20 особей в каждой группе (10 самок и 10 самцов). Животные 1-й группы служили контролем и получали растворитель (физ. раствор) в эквивалентном количестве вводимым препаратам. Животные 2-й группы получали исследуемый препарат в терапевтической дозе (130 мг/кг), 3-й группы – исследуемый препарат в 5-кратной терапевтической дозе (650 мг/кг – доза, предполагающая выявление возможных токсических эффектов). Для оценки отдаленных результатов длительного введения исследуемого препарата использовали еще 3 аналогичные группы животных по 12 особей в каждой группе (6 самок и 6 самцов), забой которых осуществляли через 14 дней после окончания введения исследуемого объекта. Введение веществ производили ежедневно. Продолжительность введения составила 14 дней [6,7].

Из крови путем центрифугирования получали сыворотку, в которой определяли следующие биохимические показатели: содержание глюкозы, общего белка и его фракций,

мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций. Все показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-380 (Mindray).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью параметрического критерия t Стьюдента с определением средней арифметической (M) и ее стандартной ошибки (m).

Результаты исследования и их обсуждение

Оценка основных маркерных биохимических показателей, характеризующих состояние обмена основных классов органических соединений и минеральных веществ, целостность и функциональную активность органов и систем играет огромную роль в токсикологических исследованиях безопасности лекарственных препаратов.

Белки присутствуют во всех жидкостях организма, количественный и качественный состав их в крови отражает состояние белкового обмена в целом, при этом белки плазмы наиболее широко используются для диагностических целей [2], причем важным для дифференциальной диагностики является определение не только общего количества, но и оценка выраженности диспротеинемий.

В ходе исследования установлено, что введение препарата в дозах 130 мг/кг и 650 мг/кг не привело к изменению содержания общего белка, альбуминов и глобулинов в сыворотке крови по сравнению с контролем у крыс-самцов и у крыс-самок. Соотношения белковых фракций (коэффициент А/Г) в сыворотке крови всех опытных групп животных был таким же, как и у животных контрольных групп.

Через 2 недели после отмены препарата данные показатели не отличались от контрольных значений.

Изучение содержания уровня глюкозы в крови, важнейшего компонента углеводного обмена, играет большую роль в диагностике целого ряда патологических состояний, связанных с недостаточностью печени, почек, некоторых эндокринных заболеваний, опухолевых процессов и других состояний [1]. Уровень глюкозы в крови регулируется центральной нервной системой и гормональными факторами.

Установлено, что при 14-дневном введении тиенама в дозе 650,0 мг/кг наблюдалось повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови крыс – самок на 70%, а у самцов на 25%. В группе самок, получавших тиенам в дозе 130,0 мг/кг уровень глюкозы вырос на 48% по сравнению с соответствующим контролем.

К концу срока наблюдения (через 2 недели) после отмены препарата данный показатель оставался повышенным у самок, получавших тиенам в дозах 130,0 мг/кг и 650 мг/кг на 17% и 11% соответственно.

Таблица 1

Содержание глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови крыс после 14-дневного применения препарата «Импипенем» ($M \pm m$, $n=6-10$)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	4,6±0,18	5,5±1,15
Тиенам , 130 мг/кг	6,8±0,76* +48%	5,0±0,37
Тиенам , 650 мг/кг	7,8±0,17* +70%	6,9±0,35* +25%
Примечание: * - достоверно по отношению к контролю; во всех остальных случаях $P > 0,05$		

Таблица 2

Содержание глюкозы (ммоль/л) в сыворотке крови крыс после отмены препарата «Тиенам» ($M \pm m$, $n=5-6$)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	6,4±0,17	6,6±0,23
Тиенам , 130 мг/кг	7,5±0,11* +17%	7,0±0,22
Тиенам , 650 мг/кг	7,1±0,20* +11%	5,7±0,27
Примечание: * - достоверно по отношению к контролю; во всех остальных случаях $P > 0,05$		

На содержание общего билирубина и его фракций 14-дневное введение препарата в дозе 650 мг/кг оказало следующее влияние: в группе самок и самцов отмечено повышение общего билирубина на 29% и 16% соответственно, что происходит за счёт повышения фракции связанного билирубина на 15% при введении препарат в обеих группах животных в дозе 650 мг/кг. В этих же группах наблюдалось увеличение и свободного билирубина примерно на 20%. Использование препарата в дозе 130 мг/кг не оказало влияния на данные показатели.

Таблица 3

Содержание общего билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс после 14-дневного применения препарата «Тиенам» ($M \pm m$, $n=6-10$)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	15,6±0,75	14,7±0,55
Тиенам , 130 мг/кг	16,3±0,76	14,1±0,56
Тиенам , 650 мг/кг	18,1±0,70* +16%	18,9±0,60* +29%
Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем; во всех остальных случаях $P > 0,05$		

Таблица 4

Содержание прямого (связанного) билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс после 14-дневного применения препарата «Тиенам» ($M \pm m$, $n=6-10$)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	1,3±0,04	1,3±0,05
Тиенам , 130 мг/кг	1,3±0,096	1,2±0,05
Тиенам , 650 мг/кг	1,5±0,07* +15%	1,5±0,12* +15%
Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем; во всех остальных случаях $P > 0,05$		

Таблица 5

Содержание свободного билирубина (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс после 14-дневного применения препарата «Тиенам» ($M \pm m$, $n=6-10$)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	14,4±0,78	13,4±0,51
Тиенам , 130 мг/кг	15,2±0,72	12,2±0,45
Тиенам , 650 мг/кг	16,6±0,65* +15%	17,4±0,56* +30%
Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем; во всех остальных случаях $P > 0,05$		

Через 14 дней после отмены препаратов у самцов и самок, получавших тиенам в дозе 650,0 мг/кг уровень общего билирубина и его фракций нормализовались, так как отсутствовали достоверные отличия между опытными и контрольными группами.

Мочевина синтезируется в орнитиновом цикле митохондрий гепатоцитов из аммиака и является главным конечным продуктом метаболизма белков и некоторых других азотсодержащих органических соединений. На долю мочевины приходится около половины количества всех компонентов остаточного азота. Определение концентрации мочевины в крови часто используется для характеристики функции гломерулярного аппарата почек и антитоксической функции печени [4,5].

При использовании исследуемого препарата в течение 14 дней концентрация мочевины в крови была в опытных группах самок и самцов на уровне значений животных контрольной группы. Через 14 дней после отмены препаратов этот показатель не претерпел никаких изменений.

Креатинин — конечный продукт распада креатина, который играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и других тканей. Концентрация креатинина в крови зависит от его образования и выведения. Образование креатинина непосредственно зависит от состояния мышечной массы. Креатинин выводится почками посредством клубочковой фильтрации, но, в отличие от мочевины, не реабсорбируется. Определение концентрации креатинина в сыворотке крови широко используют в диагностике заболеваний почек.

Мочевая кислота – продукт обмена пуриновых оснований, входящих в состав сложных белков – нуклеопротеинов. Образовавшаяся мочевая кислота выделяется почками. Мочевая кислота во внеклеточной жидкости, в том числе и плазме крови, присутствует в виде соли натрия (урата) в концентрации, близкой к насыщению, поэтому существует возможность его кристаллизации при превышении максимальных нормальных значений.

Измерение содержания креатинина показало, что его концентрация не изменилась у опытных групп животных по сравнению с контрольными животными.

Содержание мочевой кислоты увеличилось только у самок на 18% и 12% при введении животным тиена в дозах 130 мг/кг и 650 мг/кг соответственно. У самцов содержание не изменилось под влиянием данного препарата как после двухнедельного приёма, так и через 14 дней после отмены препарата.

Таблица 6

Содержание мочевой кислоты (мкмоль/л) в сыворотке крови крыс после 14-дневного применения препарата «Тиенам» (M±m, n=6-10)

Исследуемые животные (доза)	Самки	Самцы
Контроль	104,0±2,21	114,8±6,52
Тиенам , 130 мг/кг	122,4±3,92* +18%	130,3±5,09
Тиенам , 650 мг/кг	116,5±4,27* +12%	120,6±9,76
Примечание: * - достоверно по сравнению с контролем; во всех остальных случаях P>0,05 по сравнению с контролем		

Заключение. Таким образом, исследование биохимической картины крови экспериментальных животных продемонстрировали незначительные изменения в содержании глюкозы у самок и самцов, повышении содержания билирубина и его фракций у опытных групп животных, повышении мочевой кислоты у самок. Исследование состояния данных показателей через 14 дней после отмены препарата не выявило сдвигов, имеющих отклонения от физиологических норм. Таким образом, характер сдвигов биохимических показателей показал, что данные изменения не свидетельствуют о развитии серьёзных нарушений со стороны гепатобилиарной и выделительной системы.

Список литературы

1. Василенко, Ю.К. Клинико-биохимические основы патологии и биохимической лабораторной диагностики: учеб. пособие. – Пятигорск: Ротапринт ПятГФА, 2005. – 112 с.
2. Долгов, В.В. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков / В.В. Долгов, О.П. Шевченко. – М.: Изд-во Триада, 2002. – 67 с.

3. Изучение влияния препарата «Эдицин» на показатели периферической крови / Е.О. Сергеева, А.Ю. Терехов, Е.Г. Доркина и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – №12–1. – С.65-69.
4. Камышников, В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
5. Маршал, В.Дж. Клиническая биохимия: пер. с англ. – М. – СПб.: Изд-во «Бином» – «Невский Диалект», 2000. – 368 с.
6. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. – Ч.1. – 944 с.
7. Сернов, Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура. – М.: Наука, 2000. – 352 с.
8. Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций // *Фарматека*. – 2008. – № 4(158). – С. 12–17.

Рецензенты:

Василенко Ю.К., д.м.н., профессор, профессор кафедры биохимии и микробиологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград;

Компанцев В.А., д.фарм.н., профессор, профессор кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград.