

УДК 615.015.4:57.084.1

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ АМИДОФОСФАНАТА ЦИТИЗИНА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Г.Б. Дуанбекова, Г.Г. Байкенова, Ж.Б. Абишев,  
Ж. Ермембетов, Г.М. Исабаева, М.Т. Бодеев

Рассматриваются вопросы хронической интоксикации препарата Амидофосфат цитизина. Установлено, что при длительном введении в терапевтических дозах препарат не токсичен.

*Ключевые слова:* Амидофосфат цитизина; биохимические исследования; интоксикация; морфологические исследования.

## TOXICITY STUDIES WITH LONG-TERM ADMINISTRATION OF PHARMACOLOGICAL COMPOUNDS AMIDOPHOSPHATE CYTISINE

G.B. Duanbekova, G.G. Baikenova, J.B. Abishev,  
Zh. Yermembetov, G.M. Issabayeva, M.T. Bodeyev

The article deals with the chronic toxicity test of drug Amidophosphate cytosine. It is found that for long introduction in therapeutic doses, the drug is not toxic.

*Keywords:* Amid phosphatecytosine; biochemical studies; intoxication; morphological studies.

Препарат Амидофосфат цитизина – производное цитизина и, по данным разработчиков, обладает гепатопротекторным, антиферментным действием. Препарат представляет собой кристаллический или аморфный порошок белого цвета, хорошо растворимый в воде [1, 2].

**Материал и методы исследования.** Исследование проведено на белых беспородных крысах массой тела 250 г.

Всего в опыте использовано 96 крыс, в каждой группе по 24 животных. Все животные поступили из одного питомника одновременно, прошли карантин в условиях вивария НТЦ “Лекбиотех”. Состояние всех животных до начала эксперимента было удовлетворительным.

За исходную терапевтическую дозу была принята доза 25 мг/кг, полученная по результатам исследования LD<sub>50</sub>, проведенного авторами. Исследовали действие терапевтической – 5 мг, 5-кратной – 25 мг, 10-кратной доз – 50 мг препарата. Препарат вводили каждый день в одно и то же время после кормления животных в течение 2-х недель, внутривенно. Причем, в первые 6 дней препарат вводили, растворив его 1 раз в объеме, нужном для всех крыс на неделю (с понедельника до понедельника следующей недели –

один раствор), со следующей недели – препарат разводили ежедневно.

Проведены следующие исследования: макроскопическое и морфологическое исследование органов; биохимические исследования включали характеристику функционального состояния печени и выделительной системы, уровня углеводного, белкового и липидного обменов. В крови определяли содержание глюкозы в гепаринизированной плазме крови глюкоксидазным методом; общего белка – биуретовым методом, содержание холестерина и мочевины, активность аспартат аминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) с помощью наборов фирмы “Реагент” (Украина), содержание билирубина – спектрофотометрическим методом;

Для исследования периферической крови кровь брали из боковых вен хвоста крыс. В периферической крови животных определяли уровень гемоглобина по Сали, количество эритроцитов и лейкоцитов в камере Горяева и лейкоцитарную формулу процентного содержания эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов и других форм лейкоцитарного ряда. Для определения лейкоцитарной формулы делали мазки крови и окрашивали их по методу Романовского – Гимзы.

Таблица 1 – Биохимические показатели крови крыс через 2 недели внутрибрюшинного введения препарата ( $M \pm m$ ;  $n = 6$ )

Серия	Глюкоза, мМоль/л	Белок, г/100 мл	Холестерин, мМоль/л	О. билир., мкМ/мл	Мочевина, мМоль/л	АсАТ, ммоль/л	АлАТ, ммоль/л
Контроль	5,39 ± 0,26	7,16 ± 0,28	6,87 ± 1,49	7,68 ± 0,46	7,16 ± 0,46	4,35 ± 0,20	2,31 ± 0,21
ТД*	4,86 ± 0,27	7,37 ± 0,10	6,32 ± 1,20	6,35 ± 0,50	8,97 ± 1 0,56	4,15 ± 0,25	2,62 ± 0,16
5ТД**	5,24 ± 0,30	7,84 ± 0,31	5,27 ± 1,01	10,93 ± 1,27	10,52 ± 0,49**	4,54 ± 0,40	2,58 ± 0,09
10ТД***	5,17 ± 0,22	7,49 ± 0,14	6,71 ± 1,05	8,84 ± 1,70	9,17 ± 10,28***	4,66 ± 0,44	2,14 ± 0,12

Примечание. \*\*\* –  $P < 0,001$  по сравнению с контролем; \*ТД – терапевтическая доза, \*\*5ТД – пятикратная доза; \*\*\*10ТД – десятикратная доза препарата.

Таблица 2 – Показатели периферической крови крыс после двухнедельного внутрибрюшинного введения препарата ( $M \pm m$ )

Серия	Нв, г %	Э, млн	Л, тыс,	Формула крови			
				Эо, %	Н, %	Ли, %	Мо, %
Контроль	16,17 ± 1,09	6,54 ± 0,39	11,94 ± 2,54	5,67 ± 0,66	8,67 ± 1,23	81,29 ± 1,99	4,50 ± 1,10
ТД*	14,00 ± 0,61	6,44 ± 0,51	9,02 ± 1,37	2,83 ± 0,601	11,83 ± 1,05	80,17 ± 1,03	5,17 ± 0,07
5ТД***	14,67 ± 0,85	6,17 ± 0,22	10,21 ± 1,22	1,50 ± 0,671**	11,33 ± 5,90**	81,17 ± 6,92	5,83 ± 1,40
10ТД***	14,80 ± 0,25	6,85 ± 0,37	8,65 ± 0,70	1,00 ± 0,321***	13,80 ± 2,08***	83,20 ± 2,04	1,80 ± 0,49

Примечание. \* –  $P < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; \*ТД – терапевтическая доза, \*\*5ТД – пятикратная доза; \*\*\*10ТД – десятикратная доза препарата;

Обозначения. Нв – гемоглобин; Э – эритроциты; Л – лейкоциты; Мо – моноциты; Ли – лимфоциты; Эо – эозинофилы; Н – нейтрофилы.

На гистологическое исследование взят материал от трех животных из каждой группы – всего 12 животных. Взятые следующие органы: мозг, тимус, легкие, сердце, печень, почки, надпочечники, поджелудочная железа, селезенка.

Животных взвешивали до начала эксперимента, через 1 и 2 недели введения препарата [1, 4–7].

**Результаты и обсуждение.** Динамика массы тела экспериментальных животных по сравнению с контрольными животными, получавшими по 0,5 мл дистиллированной воды внутрибрюшинно, ежедневно, показало достоверное увеличение массы тела у контрольных животных и животных, получавших терапевтическую дозу препарата. При этом во внешнем виде и поведении животных всех групп отличий на протяжении 2-х недель эксперимента не наблюдалось.

Как видно из таблицы 1, введение препарата Амидофосфат цитизина на уровень глюкозы в крови, общего белка и холестерина в плазме крови животных опытных групп, по сравнению с контрольными животными, не влияло. Увеличение содержания билирубина в крови животных, получавших 5- и 10-кратные дозы Амидофосфата

цитизина, является статистически недостоверным. Обращает на себя внимание увеличение содержания мочевины в крови у всех опытных животных: если у животных, получавших терапевтическую дозу препарата, это только тенденция к повышению, то у животных, получавших 5- и 10-кратную дозу, увеличение содержания мочевины в крови статистически достоверно  $P < 0,001$  и составляет 146 и 128 %, соответственно, по сравнению с контролем. Активность ферментов АсАТ, АлАТ в плазме крови у всех опытных животных на протяжении 2-х недель опыта практически не менялась.

При взятии крови у опытных животных всех групп отмечена повышенная кровоточивость по сравнению с контрольными животными. Как видно из таблицы 2, отмечается тенденция к снижению гемоглобина, количества лейкоцитов и моноцитов. Достоверно снижено количество эозинофилов у всех опытных животных, особенно у животных, получавших 5- и 10-кратную дозу препарата. При этом наблюдается тенденция к повышению содержания нейтрофилов.

При макроскопическом и морфометрическом исследовании животных, кроме крыс, получавших 10-кратную дозу препарата, никаких изменений

и отклонений от нормы во внутренних органах и тканях не обнаружено. Кровенаполнение, расположение их в грудной и брюшной полостях без изменений. На месте введения препарата на коже, подкожной клетчатке и на брюшине с внутренней стороны на слизистой следов от введения или местного раздражения не обнаружено.

У животных, получавших 10-кратную дозу препарата, под кожей в толще брюшины справа и слева от пупка в местах введения у всех трех животных обнаружены абсцессы. В остальном никаких отличий от других опытных и контрольных животных не отмечено.

Морфометрическое исследование внутренних органов показало, что на введение препарата из всех исследуемых органов наиболее сильно реагирует сердце – относительная масса сердца животных, получавших терапевтическую дозу препарата, достоверно ниже массы сердца контрольных животных, а у остальных опытных животных явно выражена тенденция к снижению массы сердца.

Таким образом, введение препарата Амидофосфанат цитизина внутривентриально на протяжении двух недель ежедневно в дозах, превосходящих терапевтическую в 5 и 10 раз, вызывает значительные нарушения в организме животных. Терапевтическая доза препарата Амидофосфанат цитизина, как показывают результаты исследова-

ния, безопасна, и подобных отклонений от нормы не вызывает.

#### *Литература*

1. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств / Т.А. Гуськова. Изд. 2-е, доп. М.: МДВ, 2008. 154 с.
2. Дуанбекова Г.Б. Гепатопротекторное действие Амидофосфоната цитизина при экспериментальной интоксикации  $CCl_4$  / Г.Б. Дуанбекова // Медицина и экология. 1997. № 2. С. 71–76.
3. Дуанбекова Г.Б. Нарушения окислительного метаболизма при экспериментальных токсических гепатопатиях и их коррекция / Г.Б. Дуанбекова, Е.А. Алимбаев // Медицина и экология. 1999. № 2. С. 66–71.
4. Каркищенко Н.Н. Основы биомоделирования / Н.Н. Каркищенко. М.: Изд-во ВПК, 2004. 608 с.
5. Мосейчук И.П. Гепатотропные свойства и эффективность растительных флавоноидов при остром и хроническом поражении печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.П. Мосейчук. Киев, 1988. 24 с.
6. ICH Topic 6-Guideline for Good Clinical Practice // Good Clinical Practice J. 1996. V. 3. № 4 (Suppl.).
7. Experimental Design and Statistics in Biomedical Research // ILAR Journal. 2002. V. 43 (4).