

УДК 619:615.9

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУКЦИНАТА НАТРИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ТОКСИЧНОСТИ ГЕНТАМИЦИНА

Бледнова А.В., Стебловская С.Ю., Евглевская Е.П.
ФГБОУ ВПО «Курская ГСХА им. проф. И.И. Иванова», г. Курск, Россия

Введение. Снижение побочного действия средств химиоантибиотикотерапии является одной из актуальных задач современной фармакологии. Эта задача решается в разных направлениях. Одно из этих направлений ориентировано на создание комплексных химиотерапевтических препаратов на основе использования рациональных сочетаний со стимуляторами обменных процессов. В качестве возможного компонента может быть использована янтарная кислота. Это универсальное вещество образуется в организме животных при биохимических реакциях взаимопревращения углеводов, белков и жиров. При возрастании нагрузки на любую из систем организма, поддержание их работы обеспечивается преимущественно за счёт окисления янтарной кислоты, с продуцированием энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности. Янтарную кислоту часто используют в комплексе с различными медикаментами для усиления их эффекта или снижения их токсичности, поскольку она служит натуральным, неядовитым и неаккумулирующимся веществом. Её получают в процессе переработки природного янтаря, но в организме она активна только в виде анионов и солей, называемых сукцинатами. В настоящее время янтарная кислота и её соли находят все большее применение для качественного улучшения фармакологических свойств лечебных средств [4,5].

Янтарная кислота (сукцинат натрия) по клинической классификации относится к субстратным антигипоксантами. Это мощный антиоксидант/антигипоксантами митохондриального действия, который является внутриклеточным метаболитом, малотоксичен и не обладает мутагенным и тератогенным эффектами [1]. Согласно литературным данным [2, 3] о фармакокинетических свойствах натрия сукцината, препарат после внутримышечного введения диффундирует в различные ткани и жидкости организма. При этом после поступления вещества в клетку происходит его диссоциация или отщепление молекулы сукцината. Наиболее активно экзогенный сукцинат захватывается печенью, что сопровождается повышением её детоксицирующей активности. Кроме того, он улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, так как вызывает повышение осмотического давления и оттока жидкости из тканей в кровь; при этом наблюдается ускорение обмена веществ, увеличение диуреза и выведения токсинов из организма [5].

Принимая во внимание вышеизложенное, мы провели поисковые экспериментальные клинические опыты по применению 1% раствора сукцината натрия для снижения токсичности хорошо известного в ветеринарии и медицине антибиотика гентамицина сульфат.

Материалы и методы исследований. Для экспериментов использовали опытный образец 1% раствора сукцината натрия и фармакопейный раствор гентамицина сульфата.

Изучение токсикодинамики раствора гентамицина сульфата в сочетании с сукцинатом натрия провели в лаборатории ветеринарной фармакологии и токсикологии факультета ветеринарной медицины Курской ГСХА.

Объектом для проведения экспериментальных опытов служили белые беспородные мыши с массой тела 20–23 г. Опытным группам мышей (в каждом опыте использовали по 5 особей) внутримышечно, в объеме 0,25 мл вводился сукцинат натрия. Спустя 20 минут этим мышам внутривентрально вводился гентамицин сульфат в дозах от 100 до 900 мг/кг. В аналогичных дозах гентамицин вводился мышам контрольных групп.

Результаты исследований. В ходе клинического наблюдения установлено, что внутривентральное введение водного раствора гентамицина сульфата в дозах от 100

до 900 мг/кг мышам контрольных групп вызывало их быструю, в течение нескольких минут, гибель. Смерть животных после внутривенной инъекции препарата в дозах 100 – 300 мг/кг наступала в среднем через 12-20 минут, 400-500 мг/кг – 6-10 минут, 600-800 мг/кг – 3-4 минуты, 900 мг/кг – 1,5-2 минуты, соответственно. Это свидетельствует о весьма высокой токсичности данного антибиотика.

Применение гентамицина в дозах 100–300 мг/кг на мышах опытных групп (на фоне сочетания с сукцинатом натрия) не оказало какого-либо влияния на клиническое состояние животных. Тем не менее, в течение 20-30 минут было отмечено некоторое снижение двигательной активности, болевой и тактильной чувствительности. Полная реабилитация двигательной и рефлекторной активности наступила спустя 50-60 минут.

Проявление токсического действия мы наблюдали у мышей, получавших гентамицина сульфат в дозах 400–500 мг/кг. Состояние животных после введения препарата характеризовалось общим угнетением и снижением двигательной активности. Затем мыши принимали боковое положение и у них появлялась одышка. Восстановление всех изменённых функций произошло в период 12 -18 часов.

У мышей опытных групп, которым гентамицин вводили в дозах 600–800 мг/кг, фиксировалась быстрая (в течение первых 1,5 – 2 минут) смена фаз общего возбуждения (учащение дыхания, повышение немотивированной двигательной активности, нарушение координации движения) на угнетение (резкое снижение двигательной активности, урежение частоты и глубины дыхательных движений, общая заторможенность, шаткость походки, появление тетанических судорог, парез, симптом поникшей головы). Через 5–7 минут судороги приобретали тонико-клонический характер и сменялись полной арефлексией и повышением порога болевой чувствительности. Гибель животных наступала в период от 8 до 12 минут.

В опытной группе мышей, которым гентамицина сульфата был введен в дозе 900 мг/кг, клиника острого токсикоза развивалась очень быстро (от 20 до 60 секунд), в форме резкого снижения нервно-мышечной активности, с последующей остановкой дыхания. Гибель животных (100%) наступала через 3–4 минуты.

Заключение. По результатам наших исследований установлено, что применение янтарной кислоты в форме сукцината натрия обеспечивает выраженное снижение токсичности антибиотика гентамицина сульфат. Это предопределяет перспективу возможного использования сукцината натрия для качественного улучшения фармакологической характеристики данного антибиотика.

Литература 1. Алексеева, Л.С. Янтарная кислота - основное действующее вещество новых метаболических препаратов / Л.С. Алексеева, А.В. Петров, Т.Н. Саватеева, А.Л. Коваленко, С.Ю. Голубев, М.Г. Романцов // *Врач.* – 2001. - №12. – С. 29-30. 2. Долженко, А. В. Изучение гипогликемической активности, некоторых замещённых амидов и гидразидов янтарной кислоты// *Экспериментальная и клиническая фармакология.* - 2003. - №3. - С. 36-38. 3. Дугиева, М. З. Клиническая эффективность антиоксидантной терапии в хирургической практике // *Анестезиология и реаниматология.* — Москва, 2010. — № 2. — С.21-22. 4. Евглевский А.А. Разработка нового поколения иммунометаболических препаратов и эффективность их применения в ветеринарии / А.А. Евглевский, Г.Ф. Рыжкова, О.М. Швец, Е.П. Евглевская, В.С. Попов, С.Н. Кретова // *Вестник Курский ГСХА* № 4. – 2010. С. – 28. 5. Коваленко, А.Л. Янтарная кислота — фармакологическая активность и лекарственные формы / А.Л. Коваленко, Н.В. Белякова // *Фармация.* - 2000. - № 5–6. -С. 40–44. 6. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общ. ред. член-корр. РАН проф. Р.У Хабриева.* – 2-е изд., перер. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.