

Таблица 1. Фармакокинетические параметры цефамандола в контрольных (1 и 2) и опытной группе*.

Группа	$K_{эл}, \text{мин}^{-1}$	$T_{1/2}, \text{ч}$	$V_d, \text{мл}$	$Cl_t, \text{мл/мин}$
1 контроль	0,02+0,05	1,4+0,3	0,75+0,3	0,08+0,002
2 контроль	0,03+0,01	1,1+0,8	0,78+0,1	0,08+0,007
Опыт	0,07+0,03	2,3+0,3	1,1+0,2	0,03+0,004

* - $P < 0,05$

Примечания: $K_{эл}, \text{мин}^{-1}$ – константа элиминации; $T_{1/2}, \text{ч}$ – период полувыведения; $V_d, \text{мл}$ – объем распределения; $Cl_t, \text{мл/мин}$ – общий клиренс.

Из таблицы видно, что в опытной группе происходило увеличение скорости элиминации, которая характеризует скорость исчезновения препарата из организма путем экскреции и биотрансформации; повышался период полувыведения, показывающий время, за которое 50% введенного препарата выводится из организма; увеличивался объем распределения, характеризующий степень проникновения в ткань препарата из плазмы крови; снижался общий клиренс, характеризующий скорость выведения из организма лекарственного препарата различными путями.

При изучении морфологии было отмечено, что в опытной группе, при исследовании легких наблюдалась долевая инфильтрация, с разрушением части пульмоноцитов, ателектаз; почек – очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация с изменением клубочков (папчатые, а некоторые – атрофированы); в сердце – выраженный межмышечный отек, незначительный периваскулярный склероз, в 2 – х случаях – в просвете правого желудочка кровь; печень – воспалительная инфильтрация портальных трактов.

При изучении морфологии в контрольной группе никаких морфологических изменений органов не выявлено,

кроме некоторого спаечного и очагового процесса в легких, свидетельствующего о перенесенной пневмонии, находящейся в стадии разрешения.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено, что при течении смоделированной пневмонии в замкнутом пространстве у крыс:

1. Улучшение состояния практически не наблюдается, хотя его признаки при начале лечения все же проявляются.

2. Фармакокинетические параметры антибактериального препарата (цефамандола) свидетельствуют о его задержке и кумуляции в организме.

3. Высокая летальность крыс и морфологические изменения, вероятней всего, связаны с неспособностью животного ответить на адекватно проводимое лечение, гиповентиляцией, недостаточностью света, что также, возможно, привело к токсическим накоплением в организме антибиотика. Об этом свидетельствует полное выздоровление контрольной группы.

4. Полученные результаты требуют дальнейших исследований

УДК 577.115+614.876+616-092.4

ВЛИЯНИЕ БЕТУЛИНА НА ПРОЦЕССЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ОБЛУЧЕННОГО ОРГАНИЗМА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. С. Аргынбекова, Л. И. Павлова, В. А. Павлов, К. С. Калиекова

Кафедра общей и клинической фармакологии

Государственный медицинский университет города Семей

Тўжырым

Мақсаты: Тәжірибеде сәулеленген ағзаның зақымдануы кезіндегі антиоксидантты жүйедегі бұзылыстарды коррекциялау үшін бетулиннің фармакодинамикасын зерттеу.

Зерттеу нәтижелері: Сәулеленген организмнің иммунокомпонентті ағзалар және тіндердегі ЛПТ өнімдерінің құрамына бетулиннің әсер етуі кестеде көрсетілген.

Summary

Objective: To study the pharmacodynamics of betulin for the correction of an antioxidant system in the radiation damage of the experiment.

Results: The results of investigation of the effect of betulin for the content of products POL in immune organs and tissues of animals irradiated on the figure.

Актуальность. Из множества факторов, негативно влияющих на здоровье человека, ионизирующая радиация занимает особое место, так как даже однократное воздействие ее может вызвать необратимые изменения в организме.

В настоящее время одной из фундаментальных задач, стоящих перед теоретической и клинической медициной, является поиск новых средств противолучевой защиты, способных оказывать эффективное действие при воздействии облучения. При этом особое место среди них принадлежит средствам, направленным на коррекцию иммунологических и метаболических нарушений облученного организма. В

настоящее время на мировом рынке фармацевтического производства доля препаратов растительного происхождения составляет около 40%, причем в последние годы проявляется тенденция к ее увеличению. Как правило, растительные препараты оказывают комплексное воздействие и вызывают минимальные побочные эффекты, что позволяет их использовать достаточно широко при лечении различной патологии, в том числе и иммунодефицитных состояний.

Последние десятилетия дали возможность надеяться на введение в медицину препаратов на основе триптереноидов лупанового ряда. Наиболее перспектив-

ным из этого ряда является бетулин – тритерпеноид, широко распространенный в природе, в том числе и в березе, которая является ценным источником получения биологически активных веществ, часть которых давно применяется в медицинской практике. На основе бетулина, содержащегося в коре березы, новосибирские ученые разработали препарат под ориентировочным названием «Березовый сок» для лечения ВИЧ инфицированных. По данным Мазнева Н.И. и Яковлевой Г.П. бетулин обладает мочегонным, желчегонным, потогонным, дезинфицирующим и антисептическим действием, а также обладает противоопухолевыми и противовирусными свойствами.

Процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важнейшую роль в регуляции активности мембраносвязанных ферментов; процессов проницаемости и активного транспорта веществ, транспорта электронов в цепи дыхательных ферментов; рецепции, синтезе и метаболизме эндогенных регуляторов физиологических функций (простагландинов, стероидных гормонов, катехоламинов и т.д.); клеточной дифференцировки и скорости клеточного деления через изменение функциональной активности хроматина; а также многих других биохимических реакций, обуславливающих практически все проявления жизнедеятельности [304]. В связи с этим состояние процессов ПОЛ и система АОЗ имеют существенное значение не только в нормальной физиологии и биохимии клетки и организма в целом, но и могут выступать как ключевое универсальное звено механизмов адаптивных реакций, а также патогенеза различных заболеваний [305, 306]. Состояние перекисного окисления липидов представляет большой интерес при радиационном поражении организма. Результатом первичного взаимодействия радиации с веществом является индукция ионов и ион-радикалов воды и липидов с последующим развитием реакции свободнорадикального окисления и вторичным (наряду с поражением уникальных структур) повреждением биополимеров. Развитие свободнорадикальных реакций ПОЛ играет важнейшую роль в патогенезе лучевого поражения мембранных структур клетки [110]. Актуальность поиска новых возможностей поддержки антирадикальной и антиперекисной защиты обусловлена постоянно возрастающими нагрузками на систему ПОЛ, вызываемыми такими факторами, как нарастающее экологическое неблагополучие, рост употребления лекарственных препаратов, воздействие радиации и др. [307].

Цель: изучить фармакодинамику бетулина для коррекции нарушений в антиоксидантной системе при радиационном поражении организма в эксперименте.

Материал и методы исследования:

Облучение животных проводилось в отделении радиологии Восточно-Казахстанского Регионального онкологического диспансера № 2 г. Семей. Облучение производилось на российском радиотерапевтическом устройстве «Агат-PM» гамма-лучами ⁶⁰Со. Во время облучения животные находились в специально сконструированной камере из органического стекла с изолированными ячейками для каждого животного.

Бетулин исследовали в дозе 25 мг/кг. В качестве растворителя использовался 70% раствор спирта этилового. Фитосубстанцию растворяли этиловым спиртом до полного растворения, затем полученный раствор помещали в вытяжной шкаф, перемешивая в течение 1 часа до полного выпаривания спирта. Полученную смесь растворяли в подсолнечном масле и вводили внутривенно с помощью зонда.

Исследование было проведено на 46 белых беспородных половозрелых крысах.

1) Группа № 1 (n=10) - интактная группа – здоровые животные;

2) Группа № 2 (n=12) – облученные ионизирующей радиацией животные;

3) Группа № 3 (n=15) – облученные животные, получавшие исследуемую фитосубстанцию.

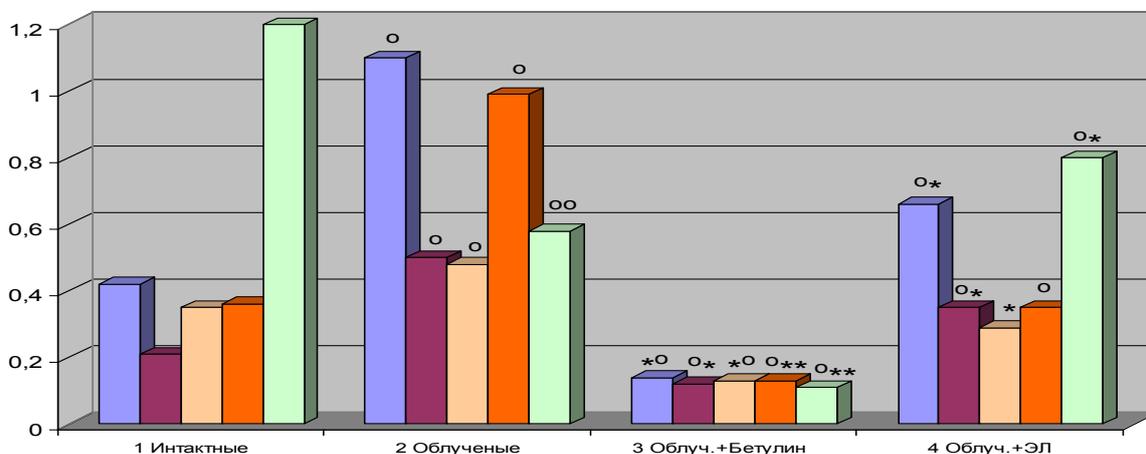
Исследования во 2-й группе проводились через 30 дней после облучения. Животные 3-й группы через 2 недели после облучения получали бетулин из расчета 25 мг/кг массы тела, внутривенно в течение 14 дней

Исследование проводилось в отделе биохимических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей.

Из тимуса, селезенки, лимфатических узлов тонкого кишечника, печени и надпочечников интактных, облученных и получивших курс бетулина животных, готовились гомогенаты, в которых определялось содержание первичных (диеновые коньюгаты - ДК) и вторичных (малоновый диальдегид - МДА) продуктов ПОЛ.

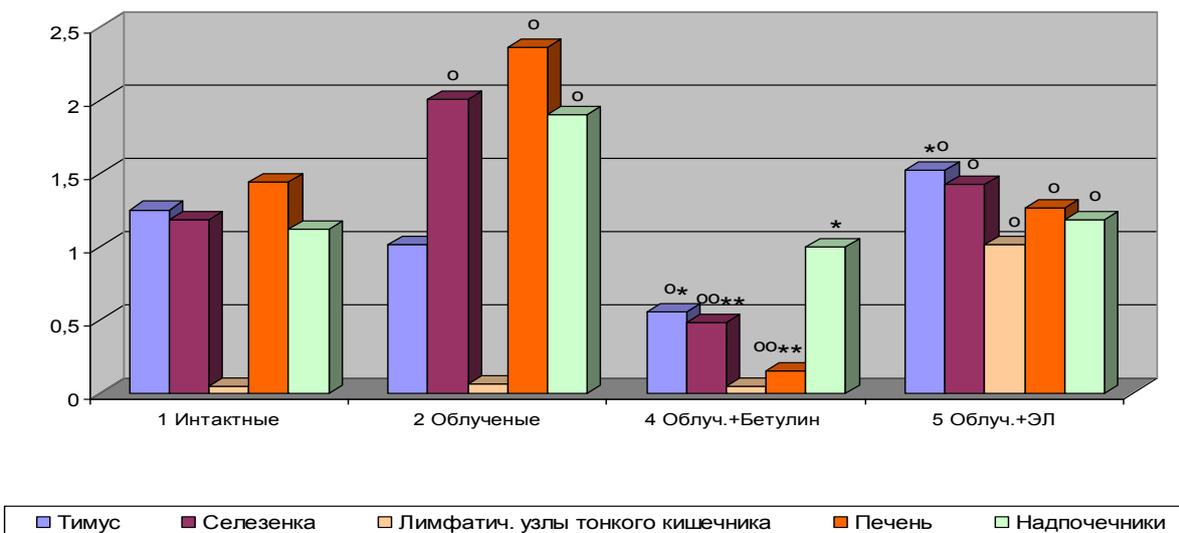
Определение концентрации продуктов процесса перекисного окисления липидов (ДК и МДА) были проведены по методам Мансурова И.Д., Стосмана Р.З.(1973), Straub H.(1996), Тапбергенова С.О.(1971), Кривченковой Р.С.(1974), Гаврилова В.Б.(1983;1987).

ДК (усл. ед.)



а)

МДА (нмоль в 1 мг ОЛ)



Примечания
 1* - достоверно к 1 группе P<0,05;
 2⁰ – достоверно ко 2 группе P<0,05;
 3** - достоверно к 1 группе P<0,01;
 4⁰⁰ - достоверно ко 2 группе P<0,01.

Результаты исследования:

Результаты исследования влияния бетулина на содержание продуктов ПОЛ в иммунокомпетентных органах и тканях облученного организма животных представлены на рисунке.

Как видно из рисунка, отмечается достоверное повышение содержания ДК и МДА в иммунокомпетентных органах через 30 дней после общего сублетального гамма-облучения.

Появление большого количества ДК и МДА в гомогенатах изучаемых органов при лучевом поражении организма свидетельствует о структурном поражении биоллипидов мембран тканей. Усиление образования перекисей и свободнорадикальных соединений, так же, как и нарушение механизмов, их обезвреживания, может приводить к срыву механизмов антирадикальной защиты и развитию окислительного стресса.

Поэтому при многих заболеваниях, в том числе и при воздействии ионизирующей радиации, обнаруживается усиление ПОЛ – повышение в крови и гомогенатах тканей органов его продуктов, которые с током крови могут проникать в различные органы и ткани, проявлять свойства радиосенсибилизаторов или первичных радиотоксинов, вызывая появление и развитие лучевого токсического эффекта [309], что и наблюдалось в наших экспериментах.

Введение бетулина в облученном организме достоверно снижает содержание ДК в печени на 87%, селезенке – на 76% (P<0,05), тимусе – 87,3%, лимфатических узлах тонкого кишечника – 73% и надпочечниках – на 81,1% (P<0,01) по отношению к данным контрольной и интактной групп животных.

Концентрация МДА, при действии бетулина на облученный организм животных, достоверно снижается в печени на 93,7%, селезенке – 76,4% (P<0,01), тимусе и надпочечниках на 50% и 47,4% (P<0,05), соответственно, в сравнении с опытной группой.

Вывод: Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что бетулин снижает содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ в иммунокомпетентных орга-

б)

нах и тканях облученного организма животных, проявляя свойства потенциального антиоксиданта.

Литература:

1. Адеенов С.М. Биологически активные вещества растений и перспективы создания новых лекарственных препаратов// Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов, Алматы. – Ғылым. – 2004. С.7-17.
2. Ахмедьярова Э.А., Зуева О.М., Сейтебетова А.Ж. Влияние экстрактов березы на неспецифическую резистентность при экспериментальных иммунодефицитах// Астана мед. журнал. – 2005. -№2. С.187-188.
3. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. - 1983. -№3. С.33-35
4. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы мед. химии. -1987. - №1. С.118-121.
5. Зейнульдина А.С., Назарова А.Ж., Мурзагулов К.К. и др. Антиоксидантное действие некоторых флавоноидов солянки холмовой в пищевых добавках // Астана мед. журнал. – 2005. -№4. С.150-152.
6. Кудряшов Ю.Б. Механизмы природной и модифицируемой радиочувствительности и радиорезистентности. -М.: Наука, -1980. С.3-36.
7. Поляков В.В. Создание высокоэффективных фитопрепаратов на основе флоры Северного Казахстана // Развитие фитохимии и перспективы создания новых лекарственных препаратов, Алматы. – Ғылым. – 2004. С.199-216.
8. Bacq Z.M., Devy C, Dupon T.D. Hypoxie, uricemie et metabolisme de l'acide arachidonique //Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.,1981.-V.136.-№ 4. P.226-238.
9. Willis R.J. Possible role of endogenous toxicogen in the carbon tetrachloride poisoned hepatocyte //Fed. Proc.-1980.-V.39.-№ 13. P.3134-3137.