

УДК: [616.831-02: 616.89-008.441.13]: 616.24-002.5: 615.2:599.223.4

¹Просветов Ю. В., ²Бєленічев І. Ф., ¹Лєвіч А. В., ²Кузьо Н. В.**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АДЕМЕТІОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ З ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ, ЩО ОБУМОВЛЕНА ВПЛИВОМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ**¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» (м. Запоріжжя)²Запорізький Державний медичний університет (м. Запоріжжя)

lav@email.ua

Дана стаття пов'язана з НДР кафедри фтизіатрії і пульмонології, № державної реєстрації: ВН.Р. 02.17.05 – 16 та кандидатською дисертацією, № державної реєстрації: ВН.К. 02.17.18 – 14.

Вступ. В наш час захворюваність на чутливі форми туберкульозу продовжує знижуватись. З огляду на це епідемія набула нових рис. Зокрема, відмічено подальше збільшення кількості випадків хіміорезистентного туберкульозу (ХРТБ) в Україні та світі. За офіційними даними кількість випадків ХРТБ сягає понад 60% [23]. У 2014 р. Україна вперше з'явилася серед п'яти країн світу з найбільшою розповсюдженістю мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) [5]. За даними дослідження ВООЗ щодо хіміорезистентного туберкульозу в Україні: 22% серед вперше діагностованих хворих (6-те місце) і 56% (5-те місце) серед повторно лікованих хворих виділяють мультирезистентні мікобактерії [15,22]. Незважаючи на актуальність та значну увагу щодо цієї проблеми, ефективність лікування ХРТБ залишається незадовільною. Так, у 2012 р. лише у 34% хворих на МРТБ лікування було ефективним [12]. Подолання цієї проблеми передбачає збільшення термінів лікування хворих на МРТБ, доз препаратів та їх кількості у схемі, що значно підвищує ризик виникнення токсичних побічних реакцій (ПР) [16]. Наявність токсичних ускладнень хіміотерапії призводить як до неефективного лікування, так і до некомплаєнтності хворих. Так, втрата зв'язку з хворими для спостереження становить 28% і передусім вона пов'язана із розвитком побічних явищ у відповідь на прийом протитуберкульозних препаратів (ПТП) [9]. В структурі ПР велике значення мають реакції з боку травної системи, зокрема гепатотоксичні реакції, серед яких 36-54% випадків становить неспецифічний реактивний гепатит та 16-28% — медикаментозний гепатит [6,15]. Серед нейротоксичних ускладнень виділяють головний біль, полінейропатію, вестібулоототоксичні реакції, порушення сну, психози та депресію, наявність якої ускладнює процес лікування та якість життя хворих [4,13,16,19,20]. Проте, в наш час роль, структура та механізми виникнення нейротоксичних ПР вивчені ще недостатньо.

Нагальною необхідністю сьогодення є пошуки препаратів з універсальними нейро- та гепатопротекторними можливостями які б виявляли терапевтичну дію при більшості токсичних ПР щодо антимікобактеріальної терапії (АМБТ). В якості такого перспективного засобу можна було б розглянути

адеметіонін (Гептрал), який відіграє провідну роль у проміжному метаболізмі і є попередником таких важливих сполук, як холін, цистеїн, таурин, глутатіон, коензим-А та ін., виявляючи таким чином антиоксидантні властивості з універсальними протективними можливостями [11]. Так, виражені цитопротекторні, антихолестатичні та детоксикаційні властивості препарату адеметіонін можуть бути актуальними при терапії лікарськоіндукованих захворювань печінки [8]. Також, вплив препарату на метаболічні процеси, дозволяє розраховувати на поліпшення функцій центральної нервової системи (ЦНС) при енцефалопатії різного генезу [7].

Відомо, що у хворих на ХРТБ існує висока вірогідність виникнення коморбідної патології [3]. У багатьох випадках достеменно не відомо чим викликані прояви нейротоксичних побічних реакцій АМБТ: чи це ускладнення коморбідної патології, чи це особливості функціонування детоксикаційної системи організму. Необхідно також відокремити прояви токсичної дії АМБТ від проявів інтоксикаційного синдрому, зумовленого основним захворюванням, що і обумовило проведення нами даного експериментального дослідження.

Мета дослідження. Дослідити порушення рухової і пошукової активності щурів у "відкритому полі", які обумовлені впливом протитуберкульозних препаратів для лікування хіміорезистентного туберкульозу та можливості їх корекції за допомогою адеметионину (Гептралу).

Об'єкт і методи дослідження. Тварини: щури лінії Wistar віком 6 місяців масою 220-290 г.

Дослідження було проведено у відповідності до Директиви 2010 / 63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються для наукових цілей, а також з національними «Загальними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001) і вказівками, викладеними в «Основних методах вивчення токсичності потенційних фармакологічних препаратів» (ДФЦ України, К., 2000). Проведення експерименту було схвалене Комісією з біоетики Запорізького державного медичного університету та Комісією з біоетики ДЗ "ЗМАПО МОЗ України".

Дослідження проведено на 30 здорових щурах. Тварини містилися в стандартних умовах віварію (12-годинний світловий цикл, температура 22°C). Для проведення даних експериментів тварин піддавали харчовій депривації, особливості якої опи-

сані нижче. З метою приручення щурів перед початком експерименту їх тримали в руках по 2-3 хв. протягом 5 днів, що полегшувало наступні експериментальні дослідження.

Тварини були розподілені на 3 групи по 10 особин у кожній:

I – отримувала внутрішньошлункове зондове введення 1% крохмального слизу (розчинник) в об'ємі 5 мл, та внутрішньом'язово – фізіологічний розчин;

II – внутрішньошлункове зондове введення протитуберкульозних препаратів (ПТП) для лікування резистентних форм туберкульозу – піразинамід, 300 мг/кг, етіонамід, 150 мг/кг, циклосерин, 150 мг/кг, левофлоксацин, 200 мг/кг, та внутрішньом'язово – канаміцин 200 мг/кг;

III – на тлі введення ПТП в аналогічних дозах (як і в II групі), отримувала паралельно Гептрал у дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково. Препарати вводили на 1% крохмальному слизу в обсязі 5 мл. Введення проводилося один раз на добу о 10:00 в умовах віварію протягом 90 днів.

Визначення рухової і пошукової активності. Визначення рухової і пошукової активності проводилося за допомогою методики «Відкрите поле» з використанням ариени власного виробництва розмірами 80x80x35 см, як зазначено раніше. Тварину було розміщено у середині однієї зі сторін мордю до стінки, після чого їй протягом 8 хвилин дозволяли вільно переміщатися по ариені. Оцінювалась загальна пройдена відстань, загальна активність, відсоток активності і неактивності, кількість завмирань і входжень в центр, відстань, що пройдена біля стінки і в центральній області ариени, вертикальна пошукова активність (кількість стійок на задніх лапах біля стінки і в центрі), кількість подій – коротких і довгий грумінг, кількість актів дефекації і уринації.

Результати та їх обробка. Дослідження проводилися на базі відділу експериментальної патофізіології та функціональної морфології Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету. Експерименти проводилися в добре освітленій кімнаті в повній тиші. При проведенні експериментів було виключено вплив зовнішніх і внутрішніх візуальних, нюхових і слухових стимулів. Оцінка поведінки тварин проводилася лаборантом, якому не було відомо про приналежність тварини до конкретної експериментальної групи. Захоплення зображення та його запис проводилися за допомогою кольорової відеокамери SSC-DC378P (Sony, Japan). Аналіз відеофайлу проводився за допомогою програмного забезпечення Smartv 3.0 (Harvard Apparatus, USA). Статистична обробка результатів проводилася за допомогою Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12. Для оцінки достовірності відмінностей в досліджуваних групах використовувався критерій Краскела-Уолліса з *post hoc* поправкою Данна. Вірогідним вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час проведення оцінки специфічних показників методики «відкрите поле» було виявлено, що вве-

дення зазначеної схеми ПТП призводило до достовірних змін активності тварин, а саме – вираженого зниження загальної активності (на 25,4 %). Даний показник в групі з Гептралом, навпаки, виявив тенденцію до збільшення (на 11,6 %, $p = 0,599$), хоча і не мав достовірних відмінностей в порівнянні з контролем. Крім того, в групі тварин, які отримували ПТП, спостерігалася значима зміна структури активності, а саме – достовірне зниження тривалості як високої активності (на 42,0 %), так і низької активності (на 20,7 %) з одночасною тенденцією до зменшення кількості завмирань (на 14,1 %, $p = 0,678$), але збільшенням їх тривалості (тривалість неактивності в цій групі достовірно збільшилася на 52,6 % в порівнянні з групою контролю). У той же час тривалість високої і низької активностей в групі з гептралом не мала достовірних відмінностей з показниками групи контролю, однак тривалість неактивності і кількість завмирань достовірно знизилася (на 55,0 % і 43,7 %, відповідно).

Як введення даних ПТП у схемах, так і їх застосування паралельно з гептралом, призводило до достовірного підвищення пройденої відстані за час проведення експерименту (на 32,1 % і 59,2 %, відповідно) в порівнянні з контролем. Проте, достовірних відмінностей за цим показником між експериментальними групами відзначено не було. Як тварини в I групі (контроль), так і тварини в II групі (які отримували лише ПТП) проходили меншу відстань у центральній частині ариени в порівнянні з групою яка отримувала адеметіонін (Гептрал) (в 7 разів і 4,3 рази, відповідно, $p < 0,05$). Уникнення центральної частини ариени, а також більша, в порівнянні з групою, яка отримувала адеметіонін, кількість і тривалість завмирань свідчить про розвиток тривожної поведінки у тварин з групи контролю та групи, яка отримувала лише ПТП (в тому числі, і як реакція на внутрішньошлункове зондове та внутрішньом'язове введення). Однак, введення ПТП в комбінації з гептралом призводило до достовірного збільшення вертикальної пошукової активності (збільшення кількості стійок біля стінки в 3 рази і в центральній частині ариени в 2 рази), що спільно зі збільшенням загальної активності може служити показником підвищеної збудливості і емоційності тварин. В інших показниках достовірних відмінностей виявлено не було (**табл.**).

Виявлені під час дослідження негативні ефекти тривалого введення ПТП на вищі функції ЦНС, ймовірно, обумовлені поєднаною нейротоксичною дією препаратів, які входять до складу суміші, що при тривалому введенні призвело до розвитку токсичної енцефалопатії про що, свідчать також й роботи інших авторів [YihWanget al, 2003; Fan, G, et al, 2013; Shavely, S., &Hodges, G. (1985); Sawant, N et al, 2015; Kass, J., & Shandera, W. (2010); Mazzei, D. Et al, 2012; Kiangkitiwan, B etal, 2008]. Зазначену ситуацію можна розглядати як АФК-залежний механізм формування когнітивних порушень, так і як механізм пов'язаний з розвитком вторинної мітохондріальної дисфункції головного мозку під дією компонентів АМБТ. При проведенні антимікобактеріальні хіміотерапії в мозковій тканині створюються

Результати експерименту в відкритому полі, M±m

Показник	Контроль	ПТП	ПТП +гептрал
Загальна активність, см ² /с	30675,01±3975,25	22873,45±1315,73 ¹	34233,79±2648,73 ²
Тривалість високої активності, %	7,82±1,44	4,54±0,78 ¹	8,32±0,98 ²
Тривалість низької активності, %	61,71±7,08	48,94±6,39 ¹	77,96±3,15 ²
Тривалість неактивності, %	30,47±6,59	46,52±6,44 ¹	13,72±3,39 ^{1,2}
Завмирання, ед	284±35	244±24	160±23 ^{1,2}
Кількість входжень в центр, ед	1	2±1	1±1
Пройдена відстань, см	4161,81±290,78	5495,99±1313,38 ¹	6623,76±840,12 ¹
Відстань свободна, см	59,37±26,31	398,09±368,62	423,62±147,2 ^{1,2}
Відстань у стінки, см	4102,44±289,55	5097,9±964,92 ¹	6200,14±753,51 ^{1,2}
Стілка у стінки, ед	4±1	7±2	13±1 ^{1,2}
Стілка вільна, ед	2±1	1	4±1 ²
Груммінг короткий, ед	2±1	1	1
Груммінг тривалий, ед	1±1	1	1
Дефекація, ед	3±1	2	1
Уринація, ед	1±1	1	1

Примітка:

(¹) – достовірна різниця (p<0,05) в порівнянні з контролем;

(²) – достовірна різниця (p<0,05) в порівнянні з групою, що одержувала ПТП.

умови для інтенсивної генерації вільнорадикальних продуктів, підвищення окислювальної деструкції білків та ліпідів, що призводить до порушення структури клітинних мембран. Інтенсифікація процесів окисної деструкції компонентів клітинних мембран мозкової тканини може стати причиною змін, пов'язаних зі здатністю мембран проводити і відтворювати нервовий імпульс, порушень рецепторних, медіаторних і енергетичних систем [4]. Під час аналізу спонтанної окисної деструкції білків плазми крові хворих зі стійкими когнітивними порушеннями було виявлено статистично достовірне підвищення рівня карбонілірованих білків і нітротирозину [1,4,25]. Також дія багатьох антибіотиків, цитостатиків і синтетичних антимікробних препаратів реалізується через вплив на білки, які складають гігантську пору мітохондрій, що призводить до формування мітохондріальної дисфункції [4,13]. Існують переконливі докази того, що центральна роль в продукції активних форм кисню (АФК) і подальшому розвитку апоптозу і некрозу належить мітохондріям, змінам проникності їх мембран в результаті формування специфічного комплексу мітохондріальних пор і ініціювання мітоптозу [1,13]. Подібні зміни також призводять до формування стійкого когнітивно-мнестичного порушення [20]. Введення в складі терапевтичної суміші гептрала, донатору метильної групи в процесах метилування нуклеїнових кислот і репарації ДНК, судячи з усього, запобігало розвитку токсичної енцефалопатії. У цьому наші дані узгоджуються з результатами інших дослідників [Shea, T. (2007); Grigoire, Setal, 2016]. Відомо, що адеметіонін (Гептрал) як попередник синтезу глутатіону та шляхом активації цистатіонін

бета-синтази, призводить до збільшення синтезу глутатіону [2]. Терапевтичний вплив гептрала на когнітивно-мнестичні функції ЦНС пов'язаний із його антиоксидантним механізмом, а саме з позитивним впливом цього препарату на активність ГПР і глутатіон-S-трансферази, що сприяє синтезу глутатіону, створенню умов для кон'югації продуктів вільнорадикальних реакцій, зокрема АФК, з глутатіоном і їх інактивацію [14]. Також антиоксидантну і нейропротективну дію гептрала пов'язують і з нормалізацією нітроксідергічної системи головного мозку і перериванням NO-залежних механізмів нейродеструкції [1,25].

Висновки

1. Тривале введення комбінації ПТП, яка використовується для лікування резистентних форм туберкульозу, призводить до розвитку токсичної енцефалопатії у експериментальних тварин, що проявляється зниженням загальної і пошукової активності та розвитком тривожної поведінки.

2. Введення адеметіоніну (гептралу) паралельно із комбінацією ПТП, яка використовується для лікування резистентних форм туберкульозу, запобігає розвитку токсичної енцефалопатії у експериментальних тварин.

3. Отримані дані є експериментальним обґрунтуванням застосування гептрала при проведенні п'ятикомпонентної терапії хіміорезистентного туберкульозу в якості нейропротективного засобу.

Перспективи подальших досліджень. Спираючись на проведені дослідження планується розробка методу медикаментозної корекції токсичних побічних реакцій антимікобактеріальної терапії мультирезистентного туберкульозу легень.

Література

1. Belenichev I.F. Vliyanie tiol'nyh antioksidantov na sostoyanie nitroziruyushchego stressa v golovnom mozge krysa, podverzhennyh hronicheskoy alkogol'noy intoksikacii / I.F. Belenichev, T.V. Kucher // *Farmakologiya ta likars'ka toksykologiya*. — 2016. — № 2 (48). — S. 24-29.
2. Gubergic N.B. «Rokovaya seropchka» i ademetonin / N.B. Gubergic, P.G. Fomenko, O.A. Golubova, G.M. Lukashevich, N.V. Belyaeva, A.N. Agibalov // *Suchasna hastroenterologiya*. — 2014. — № 4. — S. 106-120.
3. Kolpakova T.A. Problema komorbidnosti v klinike legochnogo tuberkuleza / T.A. Kolpakova // *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra SO RAMN*. — 2011. — № 2 (78). — S. 48-51.
4. Nejroprotekcija i nejroplastichnost' / T.V. Chernij, I.F. Belenichev, V.I. Chernij, E.A. Nagornaya, S.V. Pavlov. — Kiev: Logos. — 512 s.
5. Panasyuk O.V. Chastota ta profil' medykamentoznoi rezy'stentnosti MBT u VIL-infikovany'x xvory'x na mul'ty'rezy'stentny'j tuberkul'oz i tuberkul'oz iz rozshy'renoyu rezy'stentnistyu zalezno vid vy'padku tuberkul'ozu / O.V. Panasyuk, L.A. Kolomyichuk, L.S. Nechyporenko, H.V. Radysh // *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. — 2015. — № 3 (22). — S. 31-34.
6. Petrenko V.I. Problema tuberkul'ozu v Ukraini / V.I. Petrenko, R.H. Protsyuk // *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. — 2015. — № 2 (21). — S. 16-29.
7. Sivolap Yu.P. Gepatoprotektory v narkologicheskoy praktike / Yu.P. Sivolap // *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. — 2012. — № 5 (2). — S. 49-50.
8. Snegovoj A.V. Ehfektivnost' Geptrala® v lechenii pechenochnoj toksichnosti, obuslovljenoj citostaticheskoj himioterapie / A.V. Snegovoj, L.V. Manzyuk // *Opuholi zhenskoy reproduktyvnoy sistemy*. — 2010. — № 2. — S. 47-52.
9. Todoriko L.D. Perspektivy' podolannya tuberkul'ozu v Ukraini / L.D. Todoriko, V.I. Petrenko, O.S. Shevchenko // *Tuberkul'oz, lehenevi khvoroby, VIL-infektsiya*. — 2016. — № 1 (24). — S. 72-78.
10. Tuberkul'oz v Ukraini (analytychno-statystychnyy dovidnyk). — Kiev, 2015. — 115 s.
11. Aquilano K. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant / K. Aquilano, S. Baldelli, M.R. Ciriolo // *Front Pharmacol*. — 2014. — Vol. 5. — 196 p.
12. Abstract book 46th World Conference on Lung Health of the International Union Against Tuberculosis and lung Disease (The Union) // *Int. J. Tuberc. lung Dis*. — 2015. — Vol. 19, № 12. — P. S1-5588.
13. Fan G. Reversible neurotoxicity of kanamycin on dorsal cochlear nucleus / G. Fan, Z. Yin, Y. Sun [et al.] // *Brain Research*. — 2013. — № 1502. — P. 30-46.
14. Grigoire S. Therapeutic benefits of the methyl donor S-adenosylmethionine on nerve injury-induced mechanical hypersensitivity and cognitive impairment in mice / S. Grigoire, M. Millecamps, L. Naso [et al.] // *Pain*. — 2017. — № 0. — P. 1-9.
15. Josefsen M. Diagnostic PCR: Comparative sensitivity of four probe chemistries / M. Josefsen, C. Lofstrom, H. Sommer, J. Hoorfar // *Mol. Cell Probes*. — 2009. — Vol. 23, № 3/4. — P. 201-203.
16. Kass J. Nervous System Effects of Antituberculosis Therapy / J. Kass, W. Shandera // *CNS Drugs*. — 2010. — № 24 (8). — P. 655-667.
17. Kiangkitiwan B. Levofloxacin-induced delirium with psychotic features / B. Kiangkitiwan, A. Doppalapudi, M. Fonder [et al.] // *General Hospital Psychiatry*. — 2008. — № 30 (4). — P. 381-383.
18. Mazzei D. Levofloxacin neurotoxicity and non-convulsive status epilepticus (NCSE): A casereport / D. Mazzei, J. Accardo, A. Ferrari [et al.] // *Clinical Neurology And Neurosurgery*. — 2012. — № 114 (10). — P. 1371-1373.
19. Shavely S. Neurotoxicity of antibacterial agents / S. Shavely, G. Hodges // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. — 1985. — № 4 (2). — P. 219-220.
20. Sawant N. Neuroleptic malignant syndrome in cycloserine-induced psychosis / N. Sawant, N. Kate, S. Bhatankar [et al.] // *Indian Journal Of Pharmacology*. — 2015. — № 47 (3). — P. 328-329.
21. Shea T. Effects of Dietary Supplementation with N-AcetylCysteine, Acetyl-L-Carnitine and S-Adenosyl Methionine on Cognitive Performance and Aggression in Normal Mice and Mice Expressing Human ApoE4 / T. Shea // *Neuromolecular Medicine*. — 2007. — № 9 (3). — P. 264-269.
22. Todoriko L.D. Features of cytokine regulation and indicators of endogenous intoxication in multidrug resistant pulmonary tuberculosis / L.D. Todoriko, I.V. Ieremenchuk // *Moldovan Journal of Health Sciences*. — 2014. — № 2. — P. 26-35.
23. WHO. Global tuberculosis Control report. WHO report [Text] WHO. — 2016. — Geneva, Switzerland. — P. 201
24. Yih Wang H. Encephalopathy Caused by Isoniazid in a Patient with End Stage Renal Disease with Extrapulmonary Tuberculosis. / H. Yih Wang, C. Chun Chien, Y. Ming Chen [et al.] // *Renal Failure*. — 2003. — Vol. 25, № 1. — P. 135-138.
25. Zhang F. The Cytoprotective Effect of N-acetyl-L-cysteine against ROS-Induced Cytotoxicity Is Independent of Its Ability to Enhance Glutathione Synthesis / F. Zhang, S.S. Lau, T.J. Monks // *Toxicol. Sci*. — 2011. — V. 120 (1). — P. 87-97.

УДК: [616.831-02: 616.89-008.441.13]: 616.24-002.5: 615.2:599.223.4

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АДЕМЕТИОНІНУ НА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ З ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ, ЩО ОБУМОВЛЕНА ВПЛИВОМ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ПРЕПАРАТІВ

Просветов Ю. В., Беленічев І. Ф., Левіч А. В., Кузьо Н. В.

Резюме. Було досліджено вплив протитуберкульозних препаратів (ПТП), які складають схему лікування хіміорезистентного туберкульозу на рухову і пошукову активність щурів у "відкритому полі", та можливості корекції порушень що виникли за допомогою адеметионіну (гептралу). Під час дослідження встановлено, що тривале введення зазначеної комбінації ПТП, призводить до розвитку токсичної енцефалопатії у експериментальних тварин, що проявляється зниженням загальної і пошукової активності та розвитком тривожної поведінки. Введення адеметионіну (гептралу) паралельно із комбінацією ПТП, запобігає розвитку токсичної енцефалопатії у експериментальних тварин, що є експериментальним обґрунтуванням застосування гептрала при проведенні п'ятикомпонентної терапії хіміорезистентного туберкульозу в якості нейропротективного засобу.

Ключові слова: мультирезистентний туберкульоз, хіміотерапія, побічні реакції, енцефалопатія, адеметионін, Гептрал.

УДК: [616.831-02: 616.89-008.441.13]: 616.24-002.5: 615.2:599.223.4

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ АДЕМЕТИОНИНА НА АКТИВНОСТЬ КРЫС С ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ВЛИЯНИЕМ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Просветов Ю. В., Беленичев И. Ф., Левич А. В., Кузьо Н. В.

Резюме. Было исследовано влияние противотуберкулезных препаратов (ПТП), составляющих схему лечения химиорезистентного туберкулеза, на двигательную и поисковую активность крыс в «открытом поле», и возможности коррекции возникших нарушений с помощью адеметионина (Гептрал). В ходе исследования установлено, что длительное введение данной комбинации ПТП, приводит к развитию токсической энцефалопатии у экспериментальных животных, что проявляется снижением общей и поисковой активности и развитием тревожного поведения. Введение адеметионина (Гептрал) параллельно с комбинацией ПТП, предотвращает развитие токсической энцефалопатии у экспериментальных животных, является экспериментальным обоснованием применения гептрала при проведении пятикомпонентной терапии химиорезистентного туберкулеза в качестве нейропротективного средства.

Ключевые слова: мультирезистентный туберкулез, химиотерапия, побочные реакции, энцефалопатия, адеметионин, Гептрал.

UDC: [616.831-02: 616.89-008.441.13]: 616.24-002.5: 615.2:599.223.4

EXPERIMENTAL STUDY OF IMPACT ADEMETIONINE ON THE ACTIVITY OF RATS WITH ENCEPHALOPATHY DUE INFLUENCE ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Prosvetov Yu. V., Belenichev I. F., Levich A. V., Kuzo N. V.

Abstract. Treatment of MDR-TB – lasts long and accompanied by numerous toxic adverse drug reaction (ADR), leading to treatment failure, and non-compliance of patients. Therefore, it is necessary to search for universal drugs with both neuro- and hepatoprotective properties that could have therapeutic effect in the majority of toxic ADR of antimycobacterial therapy (AMBT). As such a promising medicine could be considered – ademetonin (heptral).

Object and methods. 30 healthy Wistar line rats, 6 months age, weighing 220-290 g contained in standard conditions (12-hour light cycle, at 220C° temperature). The animals were divided into 3 groups of 10 animals in each: Group I – received intragastric probe of 1% starch mucus in the volume of 5 ml, and intramuscular injection – saline; group II – obtained drugs for the treatment of resistant forms of tuberculosis (TB Drugs) (pyrazinamide 300 mg/kg, Ethionamidum 150 mg/kg, cycloserine 150 mg/kg, levofloxacin 200 mg/kg and intramuscularly – kanamycin 200 mg/kg) through intragastric probe; III – in the background of TB Drugs in similar doses (as in the second group) received geptral at a dose of 250 mg/kg intragastric. Drugs were administered in 1% starch mucus in the amount of 5 ml – every night at 10:00, within 90 days. Definition of motor and search activity the was conducted using the technique “open field” using arena – 80x80x35 sm.

Results and discussion. It was established that the administration of TB drugs led to a significant decrease of total activity of animals in the group II (25.4%). In the group with Heptral (group III), this indicator had tendency to increase (on 11.6%, $p = 0.599$). In the group II (TB drugs only), observed a reliable reduction in the duration of high activity (by 42.0%) and low activity (by 20.7%) and tendency to reduce the amount of fading (by 14, 1%, $p = 0.678$), but with increase in their duration (length of inactivity in this group was reliable increased by 52.6% in comparison with the control group). The duration of high and low activity in the group III had no reliable difference with indicators of I (control) group, but the duration and amount of inactivity fading reliable decreased (by 55.0% and 43.7%, respectively). Thus application TB drugs only and their use in combination with Heptral, led to a reliable increase in the traveled distance during the experiment (by 32.1% and 59.2%, respectively) compared with the control group. Animals in I (control) group and group II traveled a shorter distance in the center of the arena compared to the group III (by 7 times and 4.3 times, respectively, $p < 0.05$). Avoiding the center of the arena, and more compared to the group III number and duration of fading testifies for the development of disturbing behavior in animals from I and II groups. Reliable increase in vertical search activity, with an increase in overall activity could indicate about increasing of anxiety and emotion of animals of group III.

Conclusions

1. Long-term use of the combination of TB drugs, which are used to treat drug-resistant TB, leading to the development of toxic encephalopathy in experimental animals, manifested by a decrease in general and search activity and development the disturbing behavior.

2. Administration of ademetonin (heptral) in parallel with the combination of TB drugs prevented the development of toxic encephalopathy in experimental animals.

3. Obtained results proved rationality of usage of Heptral during antimycobacterial therapy of MDR-TB as a neuroprotective agent.

Keywords: multi-drug-resistant tuberculosis, chemotherapy, adverse drugs reaction, encephalopathy, ademetonin, “Heptral”.

Рецензент – проф. Ярешко А. Г.

Стаття надійшла 02.06.2017 року