



Н.А. Волошин, О.Г. Куц, Е.А. Григорьева

ИЗУЧЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ «ТИОЦЕТАМ»

Запорожский государственный медицинский университет,

НПО «Фарматрон», г. Запорожье

Ключові слова: Тіоцетам, ін'єкційний розчин, ембріотоксичність.

Ключевые слова: тиоцетам, инъекционный раствор, эмбриотоксичность.

Key words: Thiocetam, injection solution, embriotoxic properties.

Встановлено, що введення ін'єкційного розчину препарату «Тіоцетам» в терапевтичній дозі вагітним самкам щурів не спричиняє ембріотоксичної дії.

Установлено, что введение инъекционного раствора препарата «Тиоцетам» в терапевтической дозе беременным самкам крыс не оказывает эмбриотоксического действия.

It is settled that solution for injections «Thiocetam» in a therapeutic dose to pregnant female rats has not any embriotoxic properties.

В период ухудшения состояния репродуктивного здоровья населения Украины одной из основных проблем, согласно Концепции государственной программы «Репродуктивное здоров'я нації на 2006–2015 рр.», является вопрос невынашивания беременности и осложнения беременности и родов [2,9].

Учитывая медицинскую и социальную значимость проблемы невынашивания беременности, нахождение путей ее коррекции является важной задачей. Внедрение новых технологий и методов лечения привело к снижению уровня репродуктивных потерь, но не изменило частоты угрозы невынашивания, которая по-прежнему составляет 15–20%. Неясность механизмов прерывания беременности препятствует проведению эффективной патогенетической терапии [1,4,7].

Значительное число осложнений беременности, а также нередко встречающиеся экстрагенитальные заболевания требуют медикаментозной терапии, иногда многокомпонентной. Вопросы применения лекарств при беременности актуальны. Фармакокинетика лекарственных веществ у беременных имеет свои особенности: всасывание, распределение в органах и тканях, выделение медикаментов изменяется в соответствии с физиологическими условиями беременности [5]. Безопасность лекарства в акушерской практике – это не только (и даже не столько) хорошая переносимость, высокая комплаентность и, как следствие, возможность длительного применения, но и обязательно отсутствие отрицательного влияния на плод. Многие лекарственные препараты обладают тератогенным эффектом, т. е. могут вызывать пороки развития плода. Эмбриотоксические свойства медикаментов во многом зависят от срока внутриутробного развития плода, фармакологической активности и дозы.

Поиск новых препаратов, обладающих гравидопротекторным свойством – актуальная проблема современности. Тиоцетам – комбинированный препарат церебропротекторного действия, состоящий из 50 мг тиотриазолина и 200 мг пирарцетама, проявляющий широкий спектр антиоксидантных, противоишемических, церебропротекторных и ноотропных эффектов [6,8]. Исследование эмбриотоксического и тератогенного действия препарата позволит установить характер

и выраженность его повреждающего действия на организм плодов экспериментальных животных в зависимости от срока внутриутробного развития, оценить безвредность его применения при беременности.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить безопасность (эмбриотоксичность) раствора для инъекций «Тиоцетам» в соответствии с методическими рекомендациями Государственного Фармакологического Центра МОЗ Украины [3].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на 120 беспородных белых крысах-самках (поставщик «Біомодельсервіс», г. Киев) массой 180–240 г, содержащихся в оптимальных условиях вивария (с обеспечением температурного, светового режима, полноценного питания, защиты от инфекций, шума и др. неблагоприятных факторов окружающей среды) [3]. При работе с экспериментальными животными руководствовались «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных...» (Страсбург, 18.03.1986). Наличие сперматозоидов в мазке принимали за нулевой день беременности.

Дозу тестируемого препарата рассчитывали на единицу массы тела самки. Инъекционный раствор тиоцетама («Тиоцетам» Arterium №166 Реєстр. посвідчення №UA/0693/02/01) вводили внутривентриально в эффективной дозе (250 мг/кг (2 мл/кг)), с 1-го по 6-й (период предимплантационного развития), с 6-го по 16-й (период плацентации и органогенеза), с 16-го по 20-й день беременности (плодный период развития). Контрольным животным в указанные сроки внутривентриально вводили физиологический раствор. Каждая группа состояла из 20 беременных самок.

При оценке эмбриотоксического действия исследуемого препарата производили ежедневное наблюдение за состоянием беременных крыс. На 20 день беременности под легким эфирным наркозом, после эвтаназии животных путем дислокации шейных позвонков, производили вскрытие брюшной полости и рогов матки. При этом учитывали следующие показатели: количество желтых тел беременности,



количество живых плодов, количество мертвых плодов, количество мест резорбции.

Плоды и плаценты взвешивали, измеряли копчиково-теменное (кранио-каудальное) расстояние, вычисляли массоростовой коэффициент плодов и плодно-плацентарный коэффициент. Резорбированные плоды, погибшие на ранних стадиях развития, имеют вид небольших темных образований (размерами с точку), на более поздних этапах – гомогенных тел диаметром 2,5–3 мм и более. Результаты вскрытия беременных самок регистрировали в протоколе.

После лапаротомии у животных выделяли рога матки с яичниками. Переносили их в чашку Петри с физиологическим раствором. С помощью бинокулярной лупы проводили тщательный осмотр яичников, подсчитывали количество желтых тел беременности. Желтые тела – это виноградоподобные образования в яичниках желтоватого или розового цвета. Число их обычно бывает равным или несколько выше, чем число мест имплантаций.

На основании данных экспериментов определяли следующие параметры:

а) общую эмбриональную смертность (%) – $(B - A) : V \times 100$;

б) доимплантационную смертность ((%) – $[B - (A + B) : V] \times 100$;

в) постимплантационную смертность (%) – $B : (A + B) \times 100$,

где А – количество живых плодов; Б – количество мертвых и резорбтивных эмбрионов; В – количество желтых тел беременности.

Статистическую обработку результатов проводили методами математической статистики, с применением пакетов прикладных программ «Биостатистика для Windows, версия 4.03» и «Microsoft Excel 2002». Для каждого исследуемого признака определяли показатели среднего арифметического (М) и стандартной ошибки среднего арифметического (m). Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95% ($p \leq 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Внутрибрюшинное введение препарата в терапевтической дозе не привело к изменению морфологических признаков, качественного и количественного состояния гонад, мест плацентации, по сравнению с контролем. Количество мест плацентации составило 127, количество резорбций – 5, количество живых плодов – 122. В контроле (после внутрибрюшинного введения физиологического раствора) количество мест плацентации – 142, количество резорбций, как и в эксперименте, – 5, количество живых плодов – 137.

Места плацентации представляют собой белесоватые уплотнения, слегка приподнятые над слизистой стенок рогов матки, диаметром в среднем 6–10 мкм, более или менее равномерно удаленные друг от друга. В некоторых случаях в центре мест плацентации просматриваются расширенные кровеносные сосуды (как в контроле, так и в эксперименте). Изредка отмечалось межроговое расположение места имплантации, на месте входа во влагалище, если количество плодов было больше 8–9 в помете.

Места резорбции имели вид уплотнений черного цвета

размерами с маковое зерно (до 5–6 мм). На поздних этапах резорбции эмбриональные тела приобретали расплавленный характер и черно-зеленый цвет.

После внутрибрюшинного введения препарата с 1 по 6 сутки доимплантационная смертность составила 8,9%, в контроле – 7,7%, а постимплантационная смертность – на уровне контрольных значений. Общая эмбриональная смертность в эксперименте составила 16%, против 11,04% в контроле.

Внутрибрюшинное введение препарата с 6-го по 16-й дни беременности показало, что количество мест плацентации – 107, в первом периоде этот показатель составлял 127 единиц, а в контроле – 156, количество резорбций – 5. Общее количество живых плодов – 102.

Сравнивая показатели после введения препарата «Тиоцетам» внутрибрюшино в первом периоде беременности и во втором, отмечается общее увеличение смертности во втором периоде до 18,91%, что немного выше, чем в первом периоде.

Практически не увеличилась доимплантационная смертность, по сравнению с первым периодом беременности, и составляет 9,58%. Контрольные показатели – 7,69%. Постимплантационная смертность находится на уровне значений показателей первого периода беременности и контроля и составляет 4,67%.

Внутрибрюшинное введение препарата с 16-го по 20-й дни беременности не влияет на структуру яичников, строение матки и мест плацентации. Количество желтых тел – 134, что меньше, чем в первом периоде беременности (146) и совпадает со вторым (133). В контроле показатель выше – 169. Количество мест плацентаций составляет 121, а в контроле – 151. Количество резорбций – 5, в контроле – 7. В предыдущих сроках наблюдений количество резорбций также составляло 5.

Количество живых плодов – 116, в контроле – 142.

После внутрибрюшинного введения препарата с 16 по 20 сутки доимплантационная смертность составила 9,7%, что на 2% ниже, чем в контроле (11,83%). Постимплантационная смертность – на уровне контрольных значений. Общая эмбриональная смертность в эксперименте составила 13,43%, против 19,01% в контроле. Состояние плаценты, ее масса, цвет не отличались от контроля. Отслойки плаценты не встречались. В группе крыс, получавших препарат с 6 по 16 день беременности, наблюдали отложение белесоватого налета по периметру плаценты. Плодно-плацентарный коэффициент в группах сравнения одинаковый (табл. 1).

Анализ исследований по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия инъекционной формы тиоцетама показал, что данный лекарственный препарат в терапевтической дозе не обладает эмбриотоксичностью. Введение медикамента во втором триместре беременности снижает постимплантационную смертность плодов.

Таким образом, введение инъекционного раствора препарата «Тиоцетам» в терапевтической дозе беременным самкам крыс не оказывает эмбриотоксического действия и, в соответствии с методическими рекомендациями «Доклинические исследования лекарственных средств», степень выраженности его эмбриотоксического действия соответствует БВЗ, т. е. тиоцетам не обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью.



Показатели массы плаценты крыс после внутрибрюшинного введения тиоцетама в терапевтической дозе беременным животным

Показатель	Группа крыс	Срок введения препарата, сут. беременности		
		1–6-е	6–16-е	16–20-е
масса плаценты, мг	эксперимент	618,05±16,73	611,26±23,68	598,5±9,3
	контроль	634,77±17,84	613,16±12,13	617,11±17,17
плодно-плацентарный коэффициент	эксперимент	0,15	0,16	0,14
	контроль	0,16	0,15	0,15

Примечание: * – результат достоверен, по сравнению с контролем.

ВЫВОДЫ

Раствор для инъекций «Тиоцетам», вводимый внутрибрюшинно в терапевтической дозе (2 мл/кг) с 1-ого по 6-й; с 6-ого по 16-й; с 16-ого по 20-й день беременности, не вызывает увеличения показателей предимплантационной и постимплантационной смертности плодов, по сравнению с контролем.

Внутрибрюшинное введение беременным самкам крыс инъекционного раствора препарата «Тиоцетам» в терапевтической дозе не оказывает эмбриотоксического действия, степень выраженности эмбриотоксического действия препарата соответствует БВЗ, т. е. тиоцетам не обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью.

Инъекционный раствор «Тиоцетам» не оказывает эмбриотоксическое действие и снижает уровень постимплантационной смертности, поэтому может быть рекомендован для применения в акушерско-гинекологической практике для профилактики фето-плацентарной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Перинатальная фармакология / *В.В. Абрам-*

ченко – СПб.: Логос, 1994. – 178 с.

2. *Гойда Н.Г.* Стан та перспективи розвитку перинатальної допомоги на етапі реформування охорони здоров'я в Україні / *Н.Г. Гойда* // Перинатологія та педіатрія. – 1999. – №1. – С. 3–4.
3. Доклиническое исследование лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. член-кор. АМН Украины *А.В. Стефанова*. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.
4. *Кирющенко А.П.* Влияние лекарственных средств на плод / *А.П. Кирющенко, М.Л. Тараховский*. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
5. *Лук'янова О.М.* Актуальні проблеми перинатології на сучасному етапі охорони здоров'я / *О.М. Лук'янова* // Перинатологія та педіатрія. – 2002. – №3. – С. 3–6.
6. Метаболитотропные препараты / *И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев* [и др.]. – Запорожье, 2007. – 309 с.
7. *Резніченко Ю.Г.* Хронічна плацентарна недостатність / *Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко*. – Запоріжжя, 2000. – 144 с.
8. Тиотриазолин / *И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман* [и др.]. – Запорожье, Львов, 2005. – 156 с.
9. *Черкасов В.Г.* Гемомікроциркуляторне русло плаценти при її структурних змінах у жінок із передчасними пологамі / *В.Г. Черкасов, Т.М. Лизин* // Вісник морфології. – 2007. – №13 (2). – С. 482.