



Е.А. Григорьева, М.Б. Вовченко, А.А. Светлицкий, А.В. Федотченко

ИЗУЧЕНИЕ ТЕРАТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ТАБЛЕТОК «ТИОЦЕТАМ»

Запорожский государственный медицинский университет,

НПО «Фарматрон», г. Запорожье

Ключові слова: тїоцетам, тератогенність, вагітність, плід.

Ключевые слова: тїоцетам, тератогенность, беременность, плод.

Key words: thioacetam, teratogenic properties, pregnancy, foetus.

Встановлено, що таблетки «Тїоцетам» при введенні вагітним самицям щурів з 1 по 6, з 6 по 16, с 16 по 20 день вагітності в терапевтичній і проміжній дозі не спричиняють тератогенної дії.

Установлено, что таблетки «Тїоцетам» при введении беременным самкам крыс с 1 по 6, с 6 по 16, с 16 по 20 день беременности в терапевтической и промежуточной дозе не оказывают тератогенного действия.

We found that the tablets «Tiotsetam» the introduction to pregnant female rats from 1 to 6, 6 to 16, 16 and 20 day of pregnancy in the therapeutic and intermediate dose have no any teratogenic properties.

Фетоплацентарная недостаточность негативно влияет на внутриутробное развитие плода, течение беременности, родов и состояние здоровья новорожденных [2,3], что требует своевременного проведения комплекса профилактических, реабилитационных и лечебных мероприятий, направленных как на устранение дизадапционной болезни беременных, так и на ремоделирование фето-плацентарных взаимоотношений. Проблема коррекции патогенетических нарушений, возникающих при фето-плацентарной недостаточности, остается актуальной и современной [6,8,10]. Основной проблемой фармакотерапии во время беременности является правильное определение соотношения степени возможного риска с потенциальной пользой от назначения конкретного препарата.

В 2007 г. Украина присоединилась к международным критериям сроков перинатального периода, что актуализировало проблему новых подходов к терапии различных состояний, сопровождающихся плацентарной дисфункцией. Однако фармакологическая «агрессия» или полипрагмазия в акушерской практике привели к увеличению частоты побочных эффектов как со стороны материнского организма, так и плода, аллергизации новорожденных, появлению отсроченных осложнений лекарственной терапии. С этой точки зрения оправдано применение лекарственных препаратов, комплексно воздействующих на несколько звеньев патогенеза плацентарной дисфункции, оказывающие минимальные побочные эффекты на организм плода.

Ранее установлено, что при развитии фето-плацентарной недостаточности и дизадапционной болезни беременных тїотриазолин оказывает положительное влияние на изменение общего состояния беременных, что проявляется уменьшением уровня эндотоксикоза, снижением активности симпато-адреналовой системы, уменьшением напряжения клеточного звена иммунитета и т. д. [10].

Последние 40 лет озаменованы все более широким применением ноотропных средств. В целом, препараты названной группы характеризуются относительно низкой токсичностью и сравнительно нечастым развитием неже-

лательных эффектов. По данным О.А. Громова, последние наблюдаются немногим более чем у 5% пациентов, но широкое применение этих препаратов требует систематизации знаний об их побочном действии [4,6].

Адекватных клинических исследований по безопасности применения пирарцетама для беременных у человека не проводили. Активное вещество препарата может проникать в грудное молоко и через гемато-плацентарный барьер. Тїоцетам – комбинированный препарат церебропротекторного действия, состоящий из 50 мг тїотриазолина и 200 мг пирарцетама, проявляющий широкий спектр антиоксидантных, противоишемических, церебропротекторных и ноотропных эффектов [9,11]. Изучение тератогенности препарата «Тїоцетам» не проводилось.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить безопасность (тератогенность) таблеток «Тїоцетам».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В методологическую основу работы по изучению тератогенного эффекта таблеток «Тїоцетам» положены методические рекомендации «Доклиническое исследование лекарственных средств» [4]. Исследование проводилось на виргинных самках линейных крыс в возрасте от 6 месяцев до полутора лет.

Эксперименты проведены на 140 беспородных белых крысах-самках (поставщик «Бїомодельсервіс», г. Киев) массой 160–240 г, содержащихся в оптимальных условиях вивария. При работе с экспериментальными животными руководствовались «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 18.03.1986).

Дозу тестируемого препарата рассчитывали на единицу массы тела самки. Используя две дозы (терапевтическую (эффективную) и промежуточную), проводили тестирование вещества.

Беременным самкам, в зависимости от группы наблюдения, таблетки тїоцетама («Тїоцетам» ВАТ «Кїївмедпрепарат» №78 Реєстр. посвідчення №UA/0693/01/01) в виде суспен-



зии на 1% крахмальной слизи вводили внутривентрикулярно с помощью атравматического металлического зонда 1 раз в сутки в терапевтической (250 мг/кг) или промежуточной дозе (1250 мг/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). Каждая экспериментальная группа состояла из 20 беременных животных. Контролем служили интактные беременные крысы.

При оценке эмбриотоксического действия исследуемых препаратов производили ежедневное наблюдение за состоянием беременных крыс, их еженедельное взвешивание. На 20-й день беременности после эвтаназии животных путем дислокации шейных позвонков производили вскрытие брюшной полости и рогов матки.

Живые плоды реагируют на прикосновение пинцетом. Плоды и плаценту взвешивали, измеряли копчиково-теменное (кранио-каудальное) расстояние, вычисляли массо-ростовой коэффициент плодов и плодно-плацентарный коэффициент. Определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов (тимуса, печени, сердца, почек). Результаты вскрытия беременных самок фиксировали в протоколе.

Показателем тератогенного действия препарата является число плодов с аномалиями развития, выраженное в процентах по отношению к общему количеству живых плодов. Для оценки видимых аномалий развития плоды, освобожденные от плодных оболочек, переносили в чашку Петри с физиологическим раствором и изучали с помощью бинокулярной лупы. Осмотр начинали от черепа и заканчивали хвостом. Исследования состояния внутренних органов плода проводили по методу Дж. Вильсона в модификации И.Р. Барилеяка (методические рекомендации «Доклиническое исследование лекарственных средств»). После фиксации плоды подвергали осмотру вдоль строго определенных 9 разрезов.

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом осмотре, а также в исследованиях по Вильсону и Доусону не было обнаружено аномалий развития у плодов самок, получавших препарат в терапевтической дозе per os с 1 по 6, с 6 по 16, с 16 по 20 день беременности.

Проведение последовательных 9 продольных и поперечных разрезов плодов крыс всех экспериментальных групп не выявило различий в состоянии головного мозга. Оболочки головного мозга плодов без видимых изменений. Ткань мозга не напряжена, отеков и кровоизлияний не выявлено. Кровеносные сосуды бледно-розового цвета, не расширены. Полушария симметричны, мягко-эластической консистенции. Обонятельный мозг и дольки мозжечка хорошо развиты. Боковой и третьей желудочки симметричны. Сосудистое сплетение четвертого желудочка бледно-розового цвета, кровоизлияний в полость не выявлено. Отличий в строении головного мозга плодов контрольных и экспериментальных групп не выявлено. Не обнаружено аномалий в состоянии гортани, пищевода, спинного мозга, крупных

сосудов, слюнных желез; без изменений оказались органы грудной клетки (сердце, легкие, бронхи), а также органы брюшной полости и таза.

У плодов самок, получавших препарат в терапевтической дозе per os с 1 по 6, с 6 по 16, с 16 по 20 день беременности выявлена тенденция к уменьшению абсолютной массы тимуса и сердца. В группе введения препарата самкам с 6 по 16 день беременности определяется достоверное уменьшение массы тела и копчиково-теменного расстояния плодов, по сравнению с контролем ($3480 \pm 68,33$ мг и $4174,95 \pm 107,09$ мг соответственно; $33,82 \pm 0,52$ мм и $37,41 \pm 0,68$ мм соответственно), что, вероятно, связано с большим количеством плодов в приплоде (9–11 плодов) и с тем, что данная экспериментальная группа была набрана в зимний период. На этом фоне выявлено достоверное уменьшение массы плаценты ($557,13 \pm 11,79$ мг и $630,47 \pm 14,78$ мг соответственно), достоверное уменьшение абсолютной массы тимуса ($4,95 \pm 0,23$ мг и $6,33 \pm 0,49$ мг соответственно) и печени ($167,06 \pm 9,19$ мг и $231,03 \pm 10,04$ мг соответственно). Определяется тенденция к уменьшению относительной массы тимуса, печени и почек.

При изучении строения внутренних органов выявлена одна аномалия развития – гидронефроз (0,65% от общего количества плодов в группе, получавшей препарат с 16-х по 20-е сутки) и описаны формы строения внутренних органов: гипертрофия правых отделов сердца, уменьшение левого желудочка и один вариант однодольного левого легкого, что не выходит за рамки контроля. Выявленные аномалии развития не являются проявлением тератогенного действия препарата, т. к. его вводили в период фетогенеза (с 16 по 20 сутки).

У плодов самок, получавших препарат в промежуточной дозе per os с 1 по 6, с 6 по 16, с 16 по 20 день беременности отличий в строении головного мозга от плодов контрольной группы не выявлено. Наблюдается незначительное снижение мышечного тонуса плодов крыс, получавших препарат в промежуточной дозе с 1 по 6 день беременности. У плодов этой группы определяется достоверное уменьшение массы тела ($3713,27 \pm 122,08$ мг и $4174,95 \pm 107,09$ мг соответственно) и кранио-каудального расстояния ($34,50 \pm 0,39$ мм и $37,68 \pm 0,68$ мм соответственно), при более высоком массово-ростовом коэффициенте 0,93, против 0,9 в контроле. Достоверно снижена абсолютная масса тимуса ($4,76 \pm 0,36$ мг и $6,33 \pm 0,49$ мг соответственно) и печени ($192,11 \pm 8,59$ мг и $231,03 \pm 10,04$ мг соответственно), но относительная масса этих органов не отличается от контрольных значений. У 4 плодов (3,45%) от 3 самок, получавших препарат с 6 по 16 день беременности, выявлены гематомы в межлопаточной области.

У плодов крыс, получавших препарат «Тиоцетам» внутрь в промежуточной дозировке с 6 по 16 и с 16 по 20 день беременности наблюдается тенденция к увеличению абсолютной и относительной массы сердца. Относительная масса сердца плодов в группе крыс, получавших препарат «Тиоцетам» в промежуточной дозировке в период органогенеза (с 6 по 16 день беременности), достоверно превышает значения в контроле ($35,03 \pm 1,51$ мг и $26,73 \pm 2,31$ мг соответственно), что, вероятно, связано с кардиотропным



действием тиотриазолина, входящего в состав препарата. У двух плодов крыс, получавших препарат с 16-го по 20-й день беременности, выявили гематому верхней челюсти, в 2-х случаях наблюдали тимомегалию.

При изучении строения внутренних органов плодов, полученных от самок после введения препарата в промежуточной дозе, обнаружено 2 аномалии развития. У одного плода (0,82%) выявлено удвоение левой почки после применения препарата в первом триместре и во втором случае (0,64%) выявлен гидронефроз (после применения препарата в третьем триместре). Однако, показатели частоты возникновения аномалий развития после применения препарата в промежуточной дозе находятся на уровне спонтанного образования аномалий развития у интактных крыс (0,65).

Выявленные различия массо-ростовых показателей у плодов крыс экспериментальных групп, по сравнению с контролем, нивелировались в течение первой недели после рождения.

Отсутствие различий в строении органов плодов в контрольной и экспериментальных группах отражает отсутствие токсического действия препарата как в терапевтической, так и в промежуточной дозе.

Исходя из полученных экспериментальных данных, установлено, что у крыс препарат «Тиоцетам» в терапевтической и промежуточной дозе при пероральном применении беременными не вызывает увеличения частоты аномалий развития плода, т. е. не обладает тератогенностью, не оказывает эмбриотоксического действия и, согласно методическим рекомендациям «Доклинические исследования лекарственных средств», степень выраженности эмбриотоксического действия соответствует БВЗ, т. е. тиоцетам не обладает эмбриотоксичностью и тератогенностью.

ВЫВОДЫ

Таблетки «Тиоцетам», введенные внутриматочечно с 1 по 6; с 6 по 16; с 16 по 20 день беременности в терапевтической (250 мг/кг) или промежуточной (1250 мг/кг) дозе не

увеличивают частоту появления аномалий развития плодов, по сравнению с контролем.

Таблетки «Тиоцетам», вводимые внутриматочечно с 1-ого по 6; 6 по 16; 16 по 20 дни беременности в терапевтической (250 мг/кг) и промежуточной дозе (1250 мг/кг) не вызывают статистически значимых изменений со стороны внутренних органов и головного мозга плодов.

Проведенное исследование безвредности «Тиоцетама» в виде таблеток показало, что исследуемый препарат не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия и может применяться во время беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Перинатальная фармакология / *В.В. Абрамченко*. – СПб.: Логос, 1994. – 178 с.
2. *Вдовиченко Ю.П.* Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі / *Ю.П. Вдовиченко, А.В. Ткаченко* // ПАГ. – 2002. – №2. – С. 78–85.
3. *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.
4. *Громов О.А.* Нейрометаболическая фармакотерапия / Под ред. член-корр. РАМН *Е.М. Бурцева*. – М., 2000. – 85 с.
5. Доклиническое исследование лекарственных средств: Методические рекомендации / Под ред. член-корр. АМН Украины *А.В. Стефанова*. – К.: Авицена, 2002. – 568 с.
6. *Кирющенко А.П.* Влияние лекарственных средств на плод / *А.П. Кирющенко, М.Л. Тараховский*. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
7. *Ковалев Г.В.* Ноотропные средства / *Г.В. Ковалев*. – Волгоград: Нижне-Волжское кн. изд-во, 1990. – 368 с.
8. *Лук'янова О.М.* Актуальні проблеми перинатології на сучасному етапі охорони здоров'я / *О.М. Лук'янова* // Педіатрія та перинатологія. – 2002. – №3. – С. 3–6.
9. Метаболитотропные препараты / *И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев [и др.]*. – Запорожье, 2007. – 309 с.
10. *Резніченко Ю.Г.* Хронічна плацентарна недостатність / *Ю.Г. Резніченко, Г.І. Резніченко*. – Запоріжжя, 2000. – 144 с.
11. Тиотриазолин / *И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман [и др.]*. – Запорожье, Львов, 2005. – 156 с.