

УДК 615.053.2:615.276:615.33:618.6: 612.017

Л.В. ЯКОВЛЄВА, О.М. ШАПОВАЛ, О.Ю. КОШОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПОСЕРЕДНЬОГО ТА ВІДДАЛЕНОГО РЕЗУЛЬТАТУ ВПЛИВУ НАЙБІЛЬШ ВЖИВАНОВОГО В ПЕДІАТРИЧНІЙ ПРАКТИЦІ АНТИБІОТИКА «МАКРОПЕН®» НА ІМУННУ СИСТЕМУ

*Наведено дані експериментального дослідження безпосереднього та віддаленого результату впливу найбільш вживаного в педіатрії антибіотика «Макропен®» на клітинну та гуморальну ланку імунної системи щурів самців та самиць при його курсовому введенні в добовій дозі 300 мг/кг протягом 10 днів у дитячому віці 0,5; 1 та 2 місяці, який відповідає людському дитячому віку 1-3, 4-7 та 10-14 років відповідно. Установлено, що найбільш уразливим для макропену віком тварин обох статей є 1 місяць, що відповідає віку дітей 4-7 років. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що з метою запобігання порушень функцій імунної системи у дітей необхідно обмежити застосування препарату «Макропен®» у хлопчиків та дівчаток віком 4-7 років.*

**Ключові слова:** антибіотики, «Макропен®», вплив на імунну систему, результати безпосереднього впливу, результати віддаленого впливу

### ВСТУП

На сьогоднішній день здоров'я населення України викликає велике занепокоєння, бо його стан відбивається на демографічній ситуації, яка є негативною протягом останніх років. Крім впливу на здоров'я населення зовнішнього середовища, способу життя, харчування одним з найважливіших факторів є безконтрольне та часте застосування лікарських засобів, зокрема антибіотиків, в дитячому та дорослому віці. Про широке застосування антибіотиків у медичній практиці свідчить той факт, що в 2010 році в Україні у структурі захворюваності та поширеності хвороб серед дітей віком 0-17 років провідними були захворювання органів дихання: 971,13 і 1035,44 на 1000 дітей відповідно, в патогенезі яких основне місце займають бактеріальні та вірусні інфекції, для лікування яких обґрунтовно та необґрунтовно призначають антибіотики, найчастіше – «Макропен®» макролідного ряду [3, 6]. Необґрунтоване використання антибіотиків у дітей може призвести до розвитку резистентності, відсутності ефективності та прояву побічних реакцій. Зважаючи на те, що антибіотики є ксенобіотиками та дуже широко використовуються, при їх застосуванні виникають побічні ефекти, частіше за все пов'язані з

їх механізмом дії, в тому числі такі, результати яких проявляються віддалено [3, 4, 8, 9]. Вони можуть несприятливо впливати на функціонування різних органів та систем, зокрема – імунної системи дітей, що може проявитися рядом захворювань в дорослому віці та призвести до погіршення здоров'я та якості життя не тільки окремої людини, а і нації в цілому [6, 9].

Проведені нещодавно дослідження в США підтверджують наявність зв'язку між застосуванням антибіотиків у дітей і розвитком у подальшому atopічних захворювань. Закордонними вченими встановлено, що застосування антибіотиків у дітей віком до одного року підвищує ризик розвитку астми у 2 рази. Бронхіальна астма, полліноз та екзема частіше виникають у дітей, які отримували антибіотики протягом першого року життя [8, 9, 10].

Припущення про можливий несприятливий вплив антибіотиків на частоту розвитку atopічних захворювань було також доведено на основі результатів експериментальних досліджень на тваринах. В дослідках на мишах була показана здатність антимікробних препаратів знижувати активність Т-хелперів 1-го типу (Th1), що дозволило висунути гіпотезу про наявність схожого ефекту по відношенню до Т-хелперів 2-го типу (Th2) у дітей першого року життя. Оскільки імунна відповідь у дітей перших років жит-

тя здійснюється в основному за рахунок Th2, це пояснює, чому антибактеріальна терапія у таких пацієнтів може підвищувати ризик розвитку астми, екземи та інших захворювань, які пов'язані з порушенням діяльності імунної системи [8, 9, 10].

Отже, зважаючи на вищевикладене, автори поставили за мету дослідити наявність безпосереднього та віддаленого результату впливу найбільш вживаного в педіатрії антибіотика «Макропен®» на стан імунної системи щурів самців та самиць при його курсовому введенні у дозовій дозі 300 мг/кг протягом 10 днів у дитячому віці 0,5; 1 та 2 місяці, який відповідає людському дитячому віку 1-3, 4-7 та 10-14 років відповідно.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

При вивченні безпосереднього та віддаленого результату впливу на клітинну та гуморальну ланку імунітету були використані 108 статевонезрілих щурят самців та 108 статевонезрілих щурят самиць, які були поділені на групи (по 8-10 тварин):

- негативний контроль (НК) – самці та самиці віком 0,5, 1 і 2 місяці;
- група тест-зразка – самці та самиці, яким вводили препарат «Макропен®» у дозі 300 мг/кг у віці 0,5, 1 і 2 місяці.

Тваринам з групи негативного контролю вводили дистильовану воду.

Визначення стану імунної системи тварин після застосування тест-зразка проводили відповідно до методичних рекомендацій [1]: безпосередній результат впливу препарату «Макропен®» визначали відразу після закінчення його введення, а віддалений результат впливу – по досягненні тваринами віку статевої зрілості 4 місяці.

З метою визначення стану гуморальної ланки імунітету у сироватці крові дослідних тварин визначали рівень гемаглютининів (ГА) методом серійних розведень у полістиролових планшетах за методом [2].

Клітинну ланку імунітету оцінювали за активністю фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, яку визначали за методом [1] за показниками: фагоцитарний індекс (ФІ) (кількість клітин, що фагоцитували дріжджі на 100 лімфоцитів) та фагоцитарне число (ФЧ) (кількість поглинутих клітин дріжджів одним нейтрофілом).

Для отримання статистичних висновків для оцінки безпосереднього та віддаленого результату впливу препарату «Макропен®» на імунну систему щурів обох статей при порівнянні

вибірок відносних перемінних (рівень ГА, ФІ і ФЧ) застосовували непараметричні методи: Крускала-Уоліса (аналог дисперсійного аналізу) та Мана-Уїтні з поправкою Бонфероні на рівні значущості  $p < 0,0125$ . Поправка Бонфероні використовується для критерію Мана-Уїтні при порівнянні декількох дослідних груп, який використовується для непараметричних даних з метою додати до статистичного аналізу можливість множинних порівнянь [7].

У ході експерименту щурів утримували на стандартному харчовому раціоні віварію Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету, відповідно до встановлених норм [5]. Дослідження проводились з дотриманням гуманного поводження з тваринами у відповідності до правил «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують в експерименті та інших наукових цілях» (м. Стразбург, 1986) [5].

Результати наведені в таблицях 1-4.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження безпосереднього та віддаленого впливу антибіотика «Макропен®» на клітинну та гуморальну ланку імунітету при введенні щурят обох статей різного віку дозволило встановити, що введення препарату протягом 10 днів щурам самцям у віці 2 тижні призводило до зниження рівня гемаглютининів та індексу фагоцитарної активності нейтрофілів, що вказує на пригнічення гуморальної та клітинної ланки імунітету (табл. 1-2). Виявлені патологічні зміни з віком зникали: при досягненні тваринами віку 4 місяці параметри імунітету не відрізнялися від таких у інтактних тварин. У 2-місячних тварин будь-яких змін імунітету, як безпосередньо після 10-тидобового введення препарату, так і при досягненні ними дорослого віку 4 місяці, не зафіксовано. Введення препарату «Макропен®» протягом 10 днів 1-місячним щурам самцям викликало пригнічення гуморальної ланки імунітету. Виявлені зміни залишалися значимими й при досягненні тваринами 4-місячного віку (табл. 1).

Курсове введення препарату протягом 10 днів самицям щурів у віці 2 тижні, 1 і 2 місяці викликало різнонаправлені порушення гуморальної ланки імунітету: у щурів, яким вводили макропен у віці 2 тижні та 2 місяці по досягненні ними 4-місячного віку спостерігали збільшення, а при введенні у віці 1 місяць – зниження рівня гемаглютининів (табл. 3). На клітинну ланку імунітету у самиць щурів Макропен суттєво не впливав (табл. 4).

Таблиця 1

**РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПОСЕРЕДНЬОГО ТА ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «МАКРОПЕН®» У ДОЗІ 300 МГ/КГ НА РІВЕНЬ ГА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ САМЦІВ, ME (LQ; UQ)**

Групи тварин	вік тварин	Кількість тварин	Рівень ГА, log <sub>2</sub> , при впливі препарату	
			безпосередньо	віддалено
НК	0,5 місяця	10	12,0 (12,0;12,0)	13,0 (11,0;23,0)
«Макропен®»		8	8,0 (7,0; 9,0) *	12,5 (10,5;14,0)
НК	1 місяць	8	9,0 (8,0; 11,0)	15,5 (15,0;16,0)
«Макропен®»		10	8,0 (6,0; 9,0) *	9,0 (9,0; 10,0) *
НК	2 місяці	9	10,0 (9,0; 11,0)	14,0 (13,0;14,0)
«Макропен®»		8	12,0 (11,0;12,0)	12,0 (10,0;14,0)

Таблиця 2

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МАКРОПЕН®» У ДОЗІ 300 МГ/КГ НА ФАГОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЩУРІВ САМЦІВ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЯ, ME (LQ; UQ)**

Групи тварин	вік тварин	Кількість тварин	F <sub>i</sub>		F <sub>u</sub>	
			безпосередньо	віддалено	безпосередньо	віддалено
НК	2 тижні	10	21 (13; 29)	12 (6; 19)	2,4 (2,2;3,0)	1,5 (1,3;2,3)
«Макропен®»		8	9 (8; 9) *	7 (4; 11)	2,3 (2,2;2,0)	1,5 (1,1;1,5)
НК	1 місяць	8	24 (15; 30)	9,5 (9; 10)	1,7 (1,7;2,0)	1,6 (1,5;2,0)
«Макропен®»		10	17 (9; 19)	9 (9; 9)	1,7 (1,4;2,0)	1,7 (1,6;1,8)
НК	2 місяці	9	11 (9; 18)	18 (11; 19)	2,2 (2,1;2,0)	2,6 (2,3;2,8)
«Макропен®»		8	15 (12; 22)	21,5 (11;30)	2,5 (2,5;3,0)	2,7 (2,5;3,0)

Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно значень негативного контролю відповідного віку (за критерієм Мана-Уїтні з поправкою Бонфероні на рівні значущості p<0,05).

Таблиця 3

**РЕЗУЛЬТАТИ БЕЗПОСЕРЕДНЬОГО ТА ВІДДАЛЕНОГО ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ «МАКРОПЕН®» У ДОЗІ 300 МГ/КГ НА РІВЕНЬ ГА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ САМИЦЬ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЯ, ME (LQ; UQ)**

Групи тварин	Початковий вік тварин	Кількість тварин	Рівень ГА, log <sub>2</sub> , при впливі препарату	
			безпосередньо	віддалено
НК	2 тижні	10	11,0 (10,0; 12,0)	17,0 (15,5; 18,5)
«Макропен®»		10	9,0 (8,0; 10,0)	22,0 (20,0; 23,0)*
НК	1 місяць	8	9,0 (9,0; 10,0)	15,5 (15,0; 16,0)
«Макропен®»		9	9,0 (10,0; 10,0)	9,0 (9,0; 11,0) *
НК	2 місяці	8	14,5 (9,5; 17,0)	12,0 (9,0; 14,0)
«Макропен®»		9	21,0 (15; 21,0); *	21,0 (17,0; 22,0)*

Таблиця 4

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МАКРОПЕН®» У ДОЗІ 300 МГ/КГ НА ФАГОЦИТАРНУ АКТИВНІСТЬ НЕЙТРОФІЛІВ КРОВІ ЩУРІВ САМИЦЬ У РІЗНІ ПЕРІОДИ ЖИТТЯ, ME (LQ; UQ)**

Групи тварин	Початковий вік тварин	Кількість тварин	F <sub>i</sub>		F <sub>u</sub>	
			безпосередньо	віддалено	безпосередньо	віддалено
НК	2 тижні	10	16 (11; 19)	26 (22; 31)	2,3 (2,0;2,0)	2,1 (2,0;2,3)
«Макропен®»		10	16(14; 25)	23,5 (19;25)	7,6 (4,0;13,0)	2,1 (1,9;2,3)
НК	1 місяць	8	8 (5; 19)	12 (8; 17,5)	1,7 (1,5; 2,0)	1,7 (1,5; 1,9)
«Макропен®»		9	9 (6; 10)	14 (12; 20)	2,0 (1,8; 2,0)	1,8 (1,6; 1,9)
НК	2 місяці	8	7 (3; 10)	10 (8; 17)	1,6 (1,5; 2,0)	1,4 (1,3; 1,6)
«Макропен®»		9	5 (2; 6)	13,5 (10; 19)	1,9(1,5; 3,0)	1,6 (1,4; 1,7)

Примітка. \* – відмінності статистично значущі відносно значень негативного контролю відповідного віку (за критерієм Мана-Уїтні з поправкою Бонфероні на рівні значущості p<0,05).

За результатами цього дослідження встановлено, що найбільш уразливим для антибіотику «Макропен®» віком тварин обох статей є 1 місяць, що відповідає віку дітей 4-7 років.

Для запобігання порушення здоров'я населення країни, зокрема порушень функцій імунної системи у дітей необхідно обмежити застосування препарату «Макропен®» у хлопчиків та дівчаток віком 4-7 років, та призначати його тільки у край тяжких випадках за життєвими показаннями та з обов'язковим попередженням батьків про можливі наслідки, бо широке використання даного препарату в дитячому віці може викликати порушення функції імунної системи, що відіб'ється на здоров'ї людей у дорослому віці та буде сприяти зниженню якості життя населення України.

### ВИСНОВКИ

1. Дослідження безпосереднього та віддаленого впливу на клітинну та гуморальну ланку імунітету при введенні щурят обох статей різного віку дозволило встановити, що введення препарату «Макропен®» протягом 10 днів щурам самцям у віці 2 тижні безпосередньо призводило до пригнічення гуморальної та клітинної ланки імунітету, яке віддалено – при досягненні тваринами дорослого віку 4 місяці – зникало. Введення препарату «Макропен®» протягом 10 днів 1-місячним щурам безпосередньо викликало пригнічення гуморальної ланки імунітету, яке залишалося при досягненні тваринами дорослого 4-місячного віку.
2. Курсове введення протягом 10 днів препарату самицям щурів у віці 0,5, 1 і 2 місяці викликало різнонаправлені порушення гуморальної ланки імунітету: у щурів, яким вводили макропен у віці 2 тижні та 2 місяці по досягненні ними 4-місячного віку спостерігали збільшення, а при введенні у віці 1 місяць – зниження рівня гемаглютининів. На клітинну ланку імунітету щурів самиць препарат «Макропен®» безпосередньо та віддалено суттєво не впливав.
3. Установлено, що найбільш уразливим для макропену віком тварин обох статей є 1 місяць, що відповідає віку дітей 4-7 років. Отримані результати дозволяють зробити висновок, що з метою запобігання порушень функцій імунної системи у дітей необхідно обмежити застосування препарату «Макропен®» у хлопчиків та дівчаток віком 4-7 років.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Доклінічні дослідження неспецифічної активності та нешкідливості мінеральних вод / К.Д. Бабов, Л.О. Громов, О.М. Нікіпелова [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів / [метод. рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова] – К.: Авіцена, 2001. – С.115-127.
2. Вивчення імуноотоксичної дії лікарських засобів / Г.М. Бутенко, О.П. Терешіна, Ю.М. Максимов, В.Г. Аркадьєв [та ін.] // Доклінічні дослідження лікарських засобів / Метод. рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова – К.: Авіцена, 2001. – С.102-114.
3. Волосовець А.П. Современный взгляд на проблему антибиотикорезистентности и ее преодоление в клинической педиатрии / А.П. Волосовець, С.П. Кривоустов, Е.И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2007 – № 6 – С. 60-70.
4. Волосовець А.П. Неантимикробный эффект макролидов: значение в практике педиатрии / А.П. Волосовець, С.П. Кривоустов // Новости медицины и фармации. – 2010 – № 10. – Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-11731/article-11749/>
5. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // За редакцією: член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
6. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010-2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава». – К.: МОЗ України, 2011 – 104 с.
7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2006 – 312 с.
8. Бронхиальная астма у детей: учебное пособие / М.В. Ханды, Л.Е. Николаева, М.И. Самсонова, Н.Н. Грязнухина – Якутск: Изд-во Якутского госуниверситета, 2009 – 97 с.
9. Ivankovic D. Clinical trial on midecamycin: statistical analysis. Midecamycin: data on file/ Ivankovic D. – KRKA, 2010 – 123 p.
10. Luis Araújo. Macrolides allergy/Luis Araújo, Pascal Demoly //Current pharmaceutical design. – 2008 – 14(27). – P. 2840-2862.

**УДК 615.053.2:615.276:615.33:618.6: 612.017**

**Л.В. Яковлева, О.Н. Шаповал, О.Ю. Кошечая**

**ИССЛЕДОВАНИЕ НЕПОСРЕДСТВЕННОГО И ОТДАЛЕННОГО РЕЗУЛЬТАТА  
ВЛИЯНИЯ НАИБОЛЕЕ УПОТРЕБЛЯЕМОГО В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ  
АНТИБИОТИКА «МАКРОПЕН®» НА ИМУННУЮ СИСТЕМУ**

Приведены данные экспериментального исследования непосредственного и отдаленного результата влияния наиболее употребляемого в педиатрии антибиотика «Макропен®» на клеточное и гуморальное звено иммунной системы крыс самцов и самок при его курсовом введении в суточной дозе 300 мг/кг в течение 10 дней в детском возрасте 0,5; 1 и 2 месяца, который соответствует человеческому детскому возрасту 1-3, 4-7 и 10-14 лет соответственно. Установлено, что наиболее чувствительным для «Макропен®» возрастом животных обоего пола является 1 месяц, соответствующий возрасту детей 4-7 лет. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что с целью предупреждения нарушений функций иммунной системы у детей необходимо ограничить применение препарата «Макропен®» у мальчиков и девочек в возрасте 4-7 лет.

**Ключевые слова:** антибиотики, «Макропен®», влияние на иммунную систему, результаты непосредственного влияния, результаты отдаленного влияния.

**UDK 615.053.2:615.276:615.33:618.6: 612.017**

**L.V. Iyakovleva, O.N. Shapoval, O.Y. Koshevaya**

**INVESTIGATION OF IMMEDIATE AND LATE RESULTS OF INFLUENCE OF THE MOST  
USED IN THE PEDIATRIC ANTIBIOTIC «MACROPEN®» ON THE IMMUNE SYSTEM**

This article presents the results of experimental studies of immediate and long-term outcome of influence of the most used in pediatric antibiotic «Macropen®» on cellular and humoral immune systems of male and female rats when administered kursovom a daily dose of 300 mg/kg for 10 days in children 0.5, 1 and 2 months, which corresponds to the human children age 1-3, 4-7 and 10-14 years, respectively. Found that the most sensitive for macrofoams age of animals of both sexes is 1 month, age-appropriate children 4-7 years old. These results suggest that in order to prevent violations of the immune system in children should limit the use of the drug «Macropen®» boys and girls will reward 4-7 years.

**Key words:** antibiotics, «Macropen®», the influence of on the immune system, the results of a direct effect, results of a remote effect.

*Адреса для листування:*  
61022, м. Харків, вул. Мельникова, 12.  
Кафедра фармакоєкономіки НФаУ.

Надійшла до редакції:  
26.11.2012