

Изучение влияния препарата «Фурагин, таблетки 50 мг» на показатели периферической крови у крыс

Сергеева Е.Б.

Биология

*9 класс, МБОУ СОШ № 12 с углубленным изучением английского языка,
г. Пятигорск, Ставропольский край*

*Научный руководитель: Кузнецова М.И., МБОУ СОШ № 12 с углубленным
изучением английского языка, г. Пятигорск, Ставропольский край*

Введение

Развитие большинства заболеваний связано с инфицированием различными микробами. Химиотерапевтические противомикробные лекарственные средства — это химические препараты, которые применяют при инфекционных заболеваниях для этиотропного лечения (т. е. направленного на микроб, как на причину болезни), а также для профилактики инфекций [2].

В настоящее время известны тысячи химических соединений, обладающих антимикробной активностью, но лишь только несколько десятков из них применяются в качестве химиотерапевтических средств [3]. Производные нитрофурана являются противомикробными средствами широкого спектра действия, они эффективны в отношении многих грамположительных и грамотрицательных бактерий, анаэробов, простейших, риккетсий, грибов. К ним устойчивы синегнойная палочка, микобактерии туберкулеза, вирусы. Источником получения нитрофуранов служит фурфурол. [2,5]. Механизм противомикробного действия состоит в блокировании внутриклеточного дыхания. Являясь акцептором ионов водорода, они конкурируют с флавиновыми ферментами, нарушают биосинтез нуклеиновых кислот, блокируя структурный ген ДНК, угнетают активность дегидрогеназ, альдолаз и транслоказ, что приводит к нарушению энергетического обмена, угнетению роста и развития микроорганизмов. При восстановлении нитрофуранов образуются высокоактивные метаболиты

(аминопроизводные), которые, по-видимому, нарушают структуру ДНК, изменяют конформацию белков, включая рибосомальные, что ведет к гибели микробной клетки. В зависимости от концентрации нитрофураны оказывают бактерицидное или бактериостатическое действие. Нитрофураны хорошо всасываются из ЖКТ, приблизительно равномерно распределяются в тканях. В спинномозговую жидкость проникают плохо. Выделяются с мочой почками, частично с желчью в просвет кишечника[4].

Применяют в основном для лечения инфекций кишечника и мочевыводящих путей, а некоторые – местно в качестве антисептиков (фурацилин). Противопоказаны при тяжелых заболеваниях почек, печени, сердца, повышенной чувствительности к нитрофуранам, беременности, лактации [1].

Большая работа по синтезу и изучению препаратов нитрофурановой группы проводилась советскими учеными под руководством акад. С. А. Гиллера. Только за последние 25 лет было получено свыше 300 различных производных нитрофуранового ряда. В зависимости от химического строения отдельные соединения этого ряда имеют различия в спектре действия.

Наиболее широко в современной медицинской практике используют следующие производные нитрофурана: «Фурагин». «Фуразолидон». «Фурацилин». Все указанные медикаменты можно использовать в качестве местных антисептиков, разработаны формы для приема внутрь. Препараты-производные нитрофурана разрешены к применению в том числе больными, страдающими низкой переносимостью антимикробных средств, сульфаниламидов.

В результате действия нитрофуранов микроорганизмы выделяют меньше токсинов, в связи с этим улучшение общего состояния пациента возможно еще до выраженного подавления роста микрофлоры. Нитрофураны активизируют иммунную систему организма: повышают титр комплемента и способность лейкоцитов фагоцитировать микроорганизмы

До появления в арсенале врачей фторхинолонов интерес к нитрофуранам был неизменно высок. Достаточно сказать, что в справочнике лекарственных средств М.Д. Машковского, выпущенного во времена СССР, насчитывалось 9 нитрофуранов. Однако фторхинолоны потеснили препараты нитрофуранового ряда в лечении инфекций мочевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта. Однако отдельные представители нитрофуранов до сих пор остаются востребованными в медицине и, в особенности - в странах постсоветского пространства. Одним из таких лекарственных средств является Фурагин (фуразидин). Он намного менее токсичен, чем нитрофурантоин, а его противомикробный эффект не связан с кислотно-щелочным балансом мочи. Препарат вмешивается в протекание процессов дыхательной цепочки и цикла Кребса в бактериальных клетках, вызывая тем самым разрушение их мембран и, в конечном итоге - гибель. В зависимости от концентрации может оказывать как бактериостатическое (подавлять рост и размножение микроорганизмов), так и бактерицидное действие. После приема внутрь фуразидин абсорбируется из тонкого отдела кишечника путем пассивной диффузии. Всасывание нитрофуранов из дистального сегмента тонкого кишечника превышает всасывание из проксимального и медиального сегментов соответственно в 2 и 4 раза (следует учитывать при одновременном лечении урогенитальных инфекций и заболеваний ЖКТ, в частности хронических энтеритов). Нитрофураны плохо всасываются из толстой кишки [6]. В организме фуразидин распределяется равномерно. Клинически важно высокое содержание препарата в лимфе (задерживает распространение инфекции по лимфатическим путям). В желчи концентрация его в несколько раз выше, чем в сыворотке, а в ликворе — в несколько раз ниже, чем в сыворотке. В слюне содержание фуразидина составляет 30% от его концентрации в сыворотке. Концентрация фуразидина в крови и тканях сравнительно небольшая, что связано с быстрым его выделением, при этом концентрация в моче значительно выше, чем в крови.

Препараты фуразидина являются средствами выбора для лечения а) острого цистита; б) длительной супрессивной терапии хронического пиелонефрита также у «уязвимых» категорий населения – у детей, беременных женщин и при лактации, поскольку альтернативные препараты – фторхинолоны противопоказаны в педиатрии (до 18-летнего возраста), при лактации и не являются полностью безопасными при беременности (категория С, согласно классификации FDA, т.е. риск для плода не может быть исключен). Препараты фуразидина превосходят препараты нитрофурантоина по эффективности и одновременно имеют меньший риск побочных эффектов [6].

Цель

Целью данного исследования явилась оценка влияния препарата «Фурагин, таблетки 50 мг» на показатели периферической крови у крыс при изучении общетоксического действия, проводимого в условиях хронического эксперимента.

Задачи

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- получить цельную кровь;
- в крови определить следующие гематологические показатели: количество эритроцитов, цветовой показатель, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, количество лейкоцитов, лейкоформула;
- научиться работать на ветеринарном автоматическом гематологическом анализаторе BC 2800vet (Mindray).

Материалы и методы

Данное исследование выполнено на аутбредных крысах Wistar обоего пола весом 180-240 г. Во время эксперимента животные содержались в контролируемых условиях: температура окружающего воздуха $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, относительная влажность $65\pm 5\%$. Для размещения животных применялись макролоновые клетки Т-3 оборудованные стальными решетчатыми крышками, с кормовым углублением. В качестве подстилочного материала применялись древесные опилки нехвойных пород древесины. Животные

содержались на стандартном пищевом рационе со свободным доступом к корму. Вода водопроводная подавалась в стандартных питьевых бутылочках.

Подстил, клетки и аксессуары, поилки для питья, менялись еженедельно.

Объект исследования: «Фурагин» (ООО «Озон») - круглые плоскоцилиндрические таблетки от желтого до желтого с оранжевым оттенком цвета с фаской.

Способ введения препаратов животным – пероральный (атравматичным зондом внутрижелудочно). Препарат вводили в 2-х дозах: 26 мг/кг (близка к терапевтической дозе) и 260 мг/кг (токсическая доза).

Для проведения опыта было использовано 3 группы животных по 20 особей в каждой группе (10 самок и 10 самцов). Животные 1-й группы служили контролем и получали воду очищенную в эквивалентном вводимым препарату количестве. Животные 2-й группы получали исследуемый объект в дозе 26 мг/кг, 3-ья группы – исследуемый объект в дозе 260 мг/кг. Для оценки отдаленных результатов длительного введения исследуемых препаратов используют еще 3 группы по 12 животных (6 самок и 6 самцов на максимальной дозе), забой которых осуществляют через 2 недели после окончания введения исследуемого объекта.

Введение веществ производили ежедневно утром в одно и то же время 7 дней в неделю до кормления животных. Продолжительность эксперимента составила 30 дней. В ходе проведения эксперимента ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, потреблением пищи и воды, состоянием волосяного покрова и слизистых оболочек, поведением. Еженедельно измеряли массу тела крыс.

На 31-й и 45-й день у крыс опытных групп собирали кровь. В исследуемых группах осуществляли эвтаназию путем декапитации с забором крови. Забор крови осуществляли методом свободного истечения после декапитации животных под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг).

Гематологические показатели (количество эритроцитов, цветовой показатель, уровень гемоглобина, количество тромбоцитов, количество

лейкоцитов, лейкоформула) определяли с использованием системы ветеринарного автоматического гематологического анализа BC 2800vet (Mindray).

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Показатели клинического анализа периферической крови представлены в таблицах 1-3.

Количество эритроцитов в крови - один из наиболее важных показателей системы крови. Количество эритроцитов в крови контрольных животных составляло $6,93 \cdot 10^{12}$ клеток на литр крови у самок, $7,02 \cdot 10^{12}$ - самцов. У животных, получавших фуразидин (фурагин, ООО «Озон») в дозе 26 мг/кг и 260 мг/кг, количество эритроцитов составило $6,91 \cdot 10^{12}$ и $7,07 \cdot 10^{12}$ клеток на литр крови (самки) и $7,60 \cdot 10^{12}$ и $7,35 \cdot 10^{12}$ соответственно. Введение тестируемого препарата в течение 30-ти дней в исследуемых дозах не привело к изменению числа эритроцитов. Содержание гемоглобина незначительно повысилось у животных, получавших препараты в дозах 26 мг/кг и 260 мг/кг у самцов (достоверные отличия по сравнению с контролем отсутствуют), у самок этот показатель остался без изменения. Такая же динамика изменения наблюдается при изучении показателя гематокрит, показывающего отношение эритроцитов ко всему количеству крови. Этот показатель повышен в группах, получавших фурагин (ООО «Озон») в двух исследуемых дозах, у самцов в среднем на 8%, причем эти изменения являются достоверным по отношению к контрольной группе животных. У самок данный показатель остается без изменения.

Средний объем эритроцита – это часть общего гематологического, клинического исследования крови. Обозначается этот индекс аббревиатурой MCV – Mean Corpuscular Volume, что переводится как корпускулярный (от слова «корпускула» - очень маленькая частица) усредненный объем. Подобный показатель помогает достоверно определить количество и объем эритроцитов в кровотоке, а также объективно оценить их размеры

MCH (Mean Cell Hemoglobin) – среднее содержание гемоглобина в эритроците. С помощью показателя среднего содержания гемоглобина в эритроците можно определить, количество гемоглобина, которое содержится в одном эритроците. MCH выражается в пикограммах (пг). Среднее содержание гемоглобина определяется путем деления концентрации гемоглобина на количество эритроцитов в одинаковом объёме крови.

MCH аналогичен цветовому показателю, но среднее содержание гемоглобина в эритроците – это более объективный показатель, так как цветовой показатель не отображает синтез гемоглобина и его содержание в эритроците, а также во многом зависит от объема клетки.

Средний объём эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина (MCH) в эритроците были такими же, как у соответствующих контролей.

В результате 30-дневного приёма препарата отмечено повышение количества тромбоцитов у крыс –самцов на 14% при применении препарата в дозе 26 мг/кг.. У крыс-самок изменений не отмечено в отношении данного показателя.

Таблица 1 - Влияние препарата «Фурагин, таблетки 50 мг» на показатели периферической крови крыс самцов

Показатели	Контроль самцы	Исследуемый препарат 26 мг/кг	Исследуемый препарат 260 мг/кг
	N=10	N =10	N =10
WBC, 10⁹кл/л	12,15±1,09	14,37±1,18	12,97±1,30
Lymph, %	67,26±2,06	67,80±1,57	60,21±2,89
Mon, %	2,51±0,14	2,89±0,10	2,52±0,08
Gran, %	31,22±1,78	29,31±1,57	37,27±2,87
RBC, 10¹² кл/л	7,02±0,09	7,60±0,24	7,35±0,15
HGB, г/л	118,40±1,51	126,90±3,33	122,60±2,98
HCT	36,57±0,45	40,43±0,96* +11%	39,02±0,80* +7%
MCH	16,83±0,18	16,69±0,24	16,63±0,16
MCV	52,19±0,48	53,41±0,83	53,18±0,41
PLT 10⁹кл/л	549,20±23,33	623,70±22,56* +14%	609,50±23,48

Примечание: * - достоверно по отношению к контролю

Таблица 2 - Влияние препарата «Фурагин, таблетки 50 мг» на показатели периферической крови крыс самок (n=10)

Показатели	Контроль самки	Исследуемый препарат 26 мг/кг	Исследуемый препарат 260 мг/кг
	N=10	N =10	N=10
WBC, 10⁹кл/л	10,11±1,27	8,89±1,03	12,34±1,55
Lymph, %	69,4±2,66	69,81±2,66	71,53±1,49
Mon, %	2,82±0,18	2,90±0,09	3,22±0,15
Gran, %	27,79±2,53	27,29±2,66	25,25±1,48
RBC, 10¹² кл/л	6,93±0,21	6,91±0,15	7,07±0,13
HGB, г/л	126,7±5,19	121,5±3,21	123,1±2,74
HCT	37,92±1,49	39,27±0,88	38,8±0,75
MCH	17,52±0,19	17,54±0,24	17,36±0,16
MCV	55,72±0,54	56,96±0,74	54,99±0,38
PLT 10⁹кл/л	625,4±55,16	666,7±24,63	646,3±28,52

Примечание: достоверных отличий между группами нет

Через 14 дней после отмены у самцов и самок достоверных отличий между показателями клинического анализа периферической крови и показателями контрольных групп не было.

Лейкоцитарная формула – процентное соотношение различных видов лейкоцитов. Исследование лейкоцитарной формулы имеет большое значение в диагностике большинства гематологических, инфекционных, воспалительных заболеваний, а также для оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии. Изменения лейкоцитарной формулы имеют место при целом ряде заболеваний, но порой они являются неспецифическими.

Лейкоцитарная формула имеет возрастные особенности (у детей, особенно в период новорожденности, соотношение клеток резко отличается от взрослых).

Лейкоцитарная формула под влиянием данного препарата осталась без изменений как при введении дозы 26 мг/кг, так и 260 мг/кг (таблица 3).

Таблица 3 - Влияние препарата «Фурагин, таблетки 50 мг» на показатели периферической крови крыс самцов и самок через 14 дней после отмены препаратов (n=6)

Показатели	Контроль (самцы)	Исследуемый препарат (Фурагин ООО «Озон»), 260 мг/кг	Контроль (самки)	Исследуемый препарат (Фурагин ООО «Озон»), 260 мг/кг
	N=6	N=6	N =6	N =6
WBC, 10⁹кл/л	15,16±0,70	13,20±1,58	10,91±1,05	10,37±0,82
Lymph, %	73,60±2,39	71,83±2,07	70,03±2,29	74,80±1,51
Mon, %	4,17±0,50	4,48±0,81	3,50±0,09	3,37±0,10
Gran, %	25,93±3,29	24,01±1,74	28,18±3,13	25,30±2,68
RBC, 10¹² кл/л	8,16±0,16	8,13±0,22	137,01±1,12	144,37±1,20
HGB, г/л	148,70±2,23	144,00±1,20	39,01±0,48	43,01±0,37
HCT	43,20±0,68	44,42±0,29	39,23±0,48	43,01±0,37
MCH	18,22±0,20	17,60±0,17	19,23±0,22	19,50±0,21
MCV	53,50±0,32	52,97±0,26	55,7±0,99	58,55±0,61
PLT 10⁹кл/л	970,70±27,40	897,33±32,04	955,80±31,89	918,17±41,87
Примечание: достоверных отличий между группами нет				

Таким образом, изучение показателей периферической крови после 30-ти дневного введения, не выявило значительного токсического действия вводимых доз исследуемого препарата на систему крови. Все имеющиеся изменения гематологических показателей идентичны для животных контрольной группы, и получавших исследуемый препарат, так как между их значениями отсутствуют достоверные отличия во всех случаях.

Заключение

Клинический анализ периферической крови выявил, что введение тестируемого препарата в течение 30-ти дней в исследуемых дозах не привело к изменению числа эритроцитов. Содержание гемоглобина незначительно повысилось у животных, получавших препарат в дозах 26 мг/кг и 260 мг/кг у самцов (достоверные отличия по сравнению с контролем отсутствуют), у самок этот показатель остался без изменения. Такая же динамика изменения наблюдается при изучении показателя гематокрит. Этот показатель повышен в группах, получавших фурагин (ООО «Озон») в двух исследуемых дозах, у самцов в среднем на 8%, причем эти изменения являются достоверным по отношению к контрольной группе животных. У самок данный показатель

остаётся без изменения. В результате 30-дневного приёма препарата отмечено повышение количества тромбоцитов у крыс –самцов на 14% при применении препарата в дозе 26 мг/кг. Изменения не достигают границ физиологической нормы для данного вида животных и не являются признаком патологии. Лейкоцитарная формула под влиянием данного препарата осталась без изменений как при введении дозы 26 мг/кг, так и 260 мг/кг. После отмены введения препарата наблюдалось быстрое улучшение общего состояния животных и через 2 недели внешний вид, поведение, потребление пищи и воды у животных контрольных и опытных групп не отличались.

Список литературы

1. Зборовский, А.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств/ Зборовский А.Б, Тюренков И.Н, Белоусов Ю.Б. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
2. Лекции по фармакологии для высшего медицинского и фармацевтического образования /В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.С. Талалаева- Барнаул: Изд-во: Спектр, 2014.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2019. – 1216 с.
4. Переверзев, А.С. Клиническая эффективность нитрофуранов в урологической практике / А.С. Переверзев, В.В. Россихин, А.Н. Адаменко // Здоровье мужчины. – 2002. – № 3. – С. 24–26.
5. Сахарчук, В.П. Справочник лечебника / В.П. Сахарчук, А.Ф. Лемешев. – Минск: Издатель Ю.Л. Гладкий, 1994. – С. 32.
6. Шатохина, О.В. Сравнительная эффективность противорецидивной терапии фурагином и фурамагом при инфекции мочевой системы у детей / О.В. Шатохина // Вестн. педиатр. фармакологии и нутрициологии. – 2006. – Т. 3, № 6. – С. 10–15.