

№ 15 по списку



Издательский Центр
Научного Просвещения

ISSN 2224-0179

Научно-практический журнал

ПРИВОЛЖСКИЙ НАУЧНЫЙ ВЕСТНИК

Копия - Верна
Уч. № 0314.558

Издательский Центр
Общий
отдел

Подпись *Самохвалов* заверяю

№ 4 (56)
апрель 2016

И. К. ДОУБАЕВ АТ-ДАГЫ КЫРГЫЗСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Издается с сентября 2011 года

Выходит 12 раз в год

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)



Учредитель, издатель: ИП Самохвалов Антон Витальевич
 E-mail издательства: icnp@mail.ru
 Сайт издательства: icnp.ru, icnp.pf
 Почтовый адрес издательства: 426004, г. Ижевск, ул. Советская, 34, а/я 918
 Главный редактор: А.В. Самохвалов
 E-mail редакции: pnv-icnp@mail.ru

Изготовлено в типографии "Фаворит"
 426039 г. Ижевск, ул. Дзержинского, 77
 тел.: 44-55-81, 67-65-48

Формат 60x90 1/8. Бумага офсетная. Усл. печ. л. 12,1.
 Подписано в печать: 26.04.2016 г. Тираж: 150 экз. Заказ № 0272.

Ответственность за содержание статей и качество перевода информации на английский язык несут авторы публикаций.

© «Приволжский научный вестник», 2016

УДК 573(575/2)904)

А.З. Джуманазарова

д-р хим. наук, профессор, зав. лабораторией,
Инновационный центр фитотехнологий,
Национальная академия наук
Кыргызской Республики, г. Бишкек

А. Тологонов

мл. науч. сотрудник,
Инновационный центр фитотехнологий,
Национальная академия наук
Кыргызской Республики, г. Бишкек

Т. Кадыралиев

д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник,
Межведомственный учебно-научный центр,
Кыргызская государственная медицинская
академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек

Ж. Райымбеков

мл. науч. сотрудник,
Межведомственный учебно-научный центр,
Кыргызская государственная медицинская
академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек

У.К. Кундашев

канд. мед. наук, доцент, директор,
Межведомственный учебно-научный центр,
Кыргызская государственная медицинская
академия им. И.К. Ахунбаева,
г. Бишкек

**БИОЛОГИЧЕСКОЕ ИСПЫТАНИЕ АДДУКТОВ КЛОЗАПИНА И ГЛИЦИРАМА
В СООТНОШЕНИИ 1:2 И 1:4**

Аннотация. В статье рассмотрены результаты биологического испытания аддуктов клозапина и глицирама в соотношении 1:2 и 1:4 на периферическую кровь и ткани органов крыс. Найдено, что в присутствии глицирама при той же дозе существенно уменьшается токсическое действие клозапина на внутренние органы и органы периферической крови.

Ключевые слова: глицирам, клозапин, комплексы, побочные действия, биологические испытания.

A.Z. Dzhumanazarova, National Academy of Science of the Kyrgyz Republic, Bishkek
A. Tologonov, National Academy of Science of the Kyrgyz Republic, Bishkek
T. Kadyraliev, Kyrgyz state medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek
J. Raiymbekov, Kyrgyz state medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek
U.K. Kundashev, Kyrgyz state medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek

BIOLOGICAL TEST OF CLOZAPINE ADDUCTS AND GLYCYRAM IN RATIO 1:2 AND 1:4

Abstract. In the article the results of biological test of clozapine adducts and glycyram in ratio 1:2 and 1:4 on peripheral blood and organ tissues of rats are observed. It was found that in the presence of glycyram in the same dose it is significantly reduced the toxic effect of clozapine on the internal organs and organs of peripheral blood.

Keywords: glycyram, clozapine, complexes, side effects, biological test.

Клозапин (азалептин) – первый представитель класса так называемых «атипичных антипсихотиков», который отличается от традиционных малой вероятностью экстрапирамидных побочных явлений, лучшей переносимостью и меньшим влиянием на секрецию пролактина. Однако в 1975 году он был изъят из обращения производителем, в связи с выявившимся частым побочным действием на кровь (гранулоцитопения вплоть до агранулоцитозов), но потом, в

Общий журнал
Уч. секретарь А.С. [подпись]
доцент Т. [подпись]
[подпись]
[подпись]
[подпись]



конце 1980-х гг., препарат был возвращен в номенклатуру лекарств, в связи с обнаруженными у него особыми свойствами и преимуществами, в частности, со способностью помогать больным с резистентными, не поддающимися действию традиционных нейролептиков психозами [1].

Таким образом, клозапин, несмотря на весьма сильное вредное побочное действие на кровь, широко применяется в медицинской практике. Побочные вредные действия большинства медицинских препаратов являются одним из нерешенных проблем, с которыми приходится мириться. В литературе отмечается [2], что летальность от побочных вредных действий лекарственных препаратов занимает 5 место (после сердечно-сосудистых, онкологических, туберкулеза, травматизма). Поэтому устранение или уменьшение вредного побочного действия лекарств на живой организм является весьма актуальной задачей. Решение этой проблемы ученые видят в увеличении биодоступности лекарств, что связано с повышением растворимости их в воде. Повышение же растворимости плохо растворимых лекарственных препаратов может быть достигнуто способами, основанными на образовании ими аддуктов/комплексов с различными водорастворимыми синтетическими или природными полимерами, а также природными гликозидами.

В работе [3, с. 13] изучено увеличение растворимости азалептина при комплексообразовании с арабиногалактаном, пектином, гидроксипропил крахмалом при соотношении компонентов комплекса 10/1. В работе [4] использовался массовый избыток глицирризиновой кислоты (ГК) к азалептину 10/1, что соответствует мольным соотношениям 4/1. В описанных примерах комплексы были получены в твердой фазе путем механохимической обработки, и растворимость лекарственного вещества в комплексах увеличивалась от 1,5 до 77 раз. Авторами [5] подчеркивается, что в случае азалептина (Clozapine) с пектином комплексообразование наиболее вероятно за счет кислотно-основных взаимодействий, что объясняет относительно высокую «прочность» связывания. Такое же утверждение справедливо для комплексообразования азалептина с глицирризиновой кислотой, а также с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты (глицирамом). В [6, с. 524] отмечается, что при сниженной в 10 раз дозе эффект азалептина полностью повторяется. Авторы этой серии работ [3–7] также убедительно доказывают преимущество приготовления подобных комплексов методом механохимической обработки.

Однако в этих работах не были приведены данные о побочных эффектах, в частности, клозапина (азалептина) при комплексообразовании и увеличении биодоступности лекарственного вещества. Поэтому нами получены и изучены аддукты клозапина с моноаммонийной солью глицирризиновой кислоты (глицирамом) в соотношении 1:2 и 1:4 в шаровой мельнице методом механохимической обработки [8] для проведения биологических испытаний с целью изучения влияния одновременного присутствия клозапина и глицирама на периферическую кровь, а также на ткани некоторых органов крыс. Мы использовали глицирам, поскольку именно он используется в медицине в качестве лекарственного препарата.

Материал и методы исследования

Опыты проводились на половозрелых крысах-самцах, весом 220–280 г. Крысы в количестве 40 крыс были разделены на 4 группы:

- 1 гр. (n=5) контрольная группа. Вводили перорально физраствор;
- 2 гр. (n=5) опытная группа. Вводили препарат клозапина перорально 0,5 мг на 1 кг веса для выявления токсического действия препарата;
- 3 гр. (n=15) опытная группа. Вводили препарат клозапина с глицирамом в соотношении 1:2 исходных веществ. Данная группа дополнительно была разделена на 3 подгруппы (n=5 соответственно) в зависимости от дозы вводимого препарата (клозапин) соответственно 0,5; 0,75 и 1,0 мг вещества;
- 4 гр. (n=15) опытная группа. Вводили препарат клозапина с глицирамом в соотношении 1:4 исходных веществ. Данная группа также дополнительно была разделена на 3 подгруппы (n=5 соответственно) в зависимости от дозы вводимого препарата (клозапин) соответствен-

но 0,5; 0,75 и 1,0 мг вещества.

Препарат вводили перорально с помощью катетера в течение 30 дней. После введения препарата проводили визуальное наблюдение за состоянием крыс. В период введения препарата поведение их сильно не отличалось от контрольной группы. Поведение спокойное, не агрессивное. Это объясняется седативным действием препарата. Слизистые ротовой полости были чистые, без поражений. Весь фактический материал обработан методом вариационной статистики с расчетом критерия Стьюдента.

При выполнении работы использовались лабораторно-инструментальные методы исследования. Готовили гистологические срезы толщиной 5–7 мкм. Окрашивали гематоксилин-эозином. Мазки крови окрашивали по Романовскому-Гимза.

Результаты исследования

При введении препарата клозапина в дозе 0,5 мг/кг крысы становились вялыми, слабыми, неохотно принимали корм, что указывало на токсическое действие препарата данной дозы. При гематологическом исследовании обнаружена выраженная лейкопения и агранулоцитоз. Определялась токсическая грануляция в нейтрофилах (темно-красная зернистость). Гемоглобин оставался в пределах нормы. Механизм развития агранулоцитоза связывают [9–12] с его токсическим влиянием на систему кроветворения, проявляющемся в угнетении синтеза нуклеиновых кислот в клетках костного мозга (табл. 1, 2.).

Сравнительная характеристика клеток крови приведены в таблицах 1–3. Из приведенных данных следует, что лейкопения и агранулоцитоз напрямую зависят от дозы препарата.

Таблица 1 – Показатели крови экспериментальных крыс 1 и 2 группы (контроль) (n=10, 1 гр. вводили физический раствор, 2 гр. вводили клозапин 0,5 мг/кг)

Контр. гр. №	Кол. крыс	Показатели крови									
		Гемоглобин (г/100мл)	Тромбоциты (10х9)	Эритроциты (10 мм3)	Лейкоциты (10/мм3)	нейтрофилы		Лимфоциты %	Моноциты %	Эозинофилы %	Базофилы %
						Сегментояд. %	Палочкоядер. %				
№ 1	5	82+ 1,1	109+ 0,13	7,26+ 0,04	13,6+ 0,6	27,2+ 0,04	0,24+ 0,04	65,5+ 2,1	4+ 0,18	0,94+ 0,21	0,2+ 0,001
№ 2	5	81+ 1,04	112+ 0,14	7,7426+ 0,03	4,6+ 0,04	12,2+ 0,2	1,6+ 0,01	37+ 1,2	0,62+ 0,1	0,12+ 0,1	0,1+ 0,001

Таблица 2 – Показатели крови экспериментальных крыс 3 группы в соотношении 1:2 (n=15, cons=0,5; 0,7; 1,0)

Подгр. №	Крысы №	Показатели крови									
		Гемоглобин (г/100мл)	Тромбоциты (10х9)	Эритроциты (10 мм3)	Лейкоциты (10 /мм3)	нейтрофилы		Лимфоциты %	Моноциты %	Эозинофилы %	Базофилы %
						Сегментояд. %	Палочкоядер. %				
№ 1	5	78+ 0,2	112,5+ 0,4	7,58+ 0,3	11,6+ 0,3	18+ 0,01	4,4+ 0,1	57+ 0,1	4,8+ 0,1	1,1+ 0,001	0,3+ 0,002
№ 2	5	76+ 0,3	122,2+ 0,3	7,94+ 0,4	5,28+ 0,21	16,6+ 0,02	6,1+ 0,2	56+ 0,01	4,7+ 0,02	0,72+ 0,002	0,18+ 0,001
№ 3	5	74+ 1,1	95,4+ 0,2	6,14+ 0,15	4,76+ 0,01	16,8+ 0,03	5,2+ 0,04	54+ 0,01	3,8+ 0,01	0,82+ 0,003	0,4+ 0,003

Таблица 3 – Показатели крови экспериментальных крыс 4 группы в соотношении 1:4 (n=15, cons=0,5; 0,7; 1,0)

Подгр. №	Крысы №	Показатели крови									
		Гемоглобин (г/100мл)	Тромбоциты (10 ⁹)	Эритроциты (10 ¹²)	Лейкоциты (10 ⁹ /мм ³)	нейтрофилы		Лимфоциты %	Моноциты %	Эозино-филы %	Базофилы %
						Сегментояд. %	Палочкоя- дер. %				
№ 1	5	75 ⁺ _{0,4}	124 ⁺ _{1,2}	7,98 ⁺ _{0,4}	5,2 ⁺ _{1,2}	20,6 ⁺ _{0,11}	5,4 ⁺ _{0,08}	59,6 ⁺ _{0,02}	4,8 ⁺ _{0,03}	2 ⁺ _{0,003}	0,34 ⁺ _{0,001}
№ 2	5	73 ⁺ _{0,3}	119 ⁺ _{2,2}	7,86 ⁺ _{0,7}	7,62 ⁺ _{1,3}	18,6 ⁺ _{0,09}	4,4 ⁺ _{0,01}	55 ⁺ _{0,4}	4,6 ⁺ _{0,02}	2,6 ⁺ _{0,005}	1,54 ⁺ _{0,003}
№ 3	5	74 ⁺ _{0,5}	98 ⁺ _{1,1}	7,22 ⁺ _{0,4}	6,98 ⁺ _{1,4}	17,6 ⁺ _{0,01}	6,8 ⁺ _{0,02}	54,6 ⁺ _{0,7}	3,6 ⁺ _{0,04}	1,8 ⁺ _{0,004}	0,4 ⁺ _{0,002}

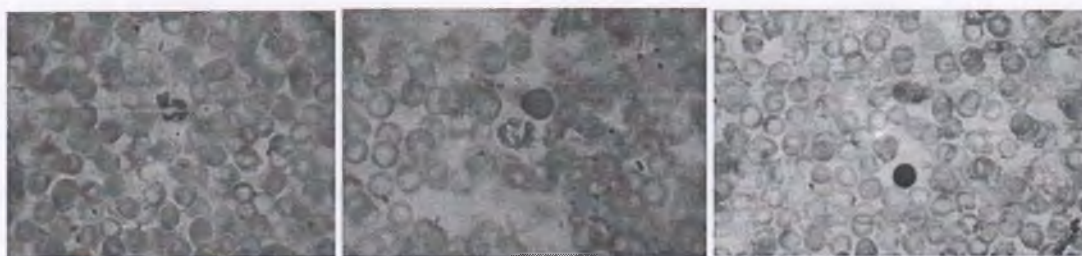


Рисунок 1 – Периферическая кровь крысы, получавшей препарат в соотношении 1:4

Среди эритроцитов видны сегментоядерные нейтрофильные лейкоциты и лимфоциты. Все клетки периферической крови без особых изменений. Окраска по Романовскому-Гимза. Ув x 1000.

При введении комплексов клозапина с глицирамом, как в соотношении 1:2 и 1:4, структура внутренних органов сохранена в пределах нормы (рис. 2).



а)

б)

в)

Рисунок 2 – Структура внутренних органов:

а) Почка – корковый слой почки крысы, получавшей препарат в соотношении 1:2. Видны клубочки с полнокровными капиллярами. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x480; б) Печень крысы, получившей препарат в соотношении 1:4. Структура долей сохранена. Гепатоциты имеют выраженные ядра с ядрышками. Цитоплазма без изменений. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x 480; в) Селезенка крысы, получавшей препарат в соотношении 1:2. В белой пульпе виден лимфатический узелок со скоплениями Т и В лимфоцитов, плазматических клеток, макрофагов. Красная пульпа с расширенными кровеносными капиллярами, в просвете видны эритроциты. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. x 480

При введении комплекса клозапина с глицирамом отмечается умеренная лейкопения и

агранулоцитоз, что можно связать с уменьшением его токсичности. Лейкопения и агранулоцитоз меньше выражены в 4 группе животных по сравнению с 3 группой, получавших этот комплекс (табл. 2, 3).

Во внутренних органах животных, получивших клозапин без глицирама в дозе 0,5 мг/кг веса, отмечались дистрофические изменения в гепатоцитах печени, почек и кардиомиоцитах миокарда.

При введении препарата в соотношении 1:4 в клетках периферической крови, в эритроцитах, нейтрофилах, лимфоцитах особых изменений не отмечается (рис. 1).

Таким образом, применение аддуктов клозапина с глицирамом существенно уменьшает его токсическое действие на внутренние органы и органы периферической крови.

Список литературы:

1. Данилов Д.С. Оптимизация лечебного процесса у больных шизофренией к антипсихотической терапии // Российский психиатрический журнал, 2010, № 4. С. 75–83.
2. Давыдов Ю.В. Причины роста побочных реакций на лекарственные средства, способы лечения и профилактики лекарственной аллергии [Электронный ресурс] / Ю.В. Давыдов, Е.В. Файзуллина. URL: <http://www.lvrach.ru/2012/10/15435562/> (дата обращения: 05.04.2016).
3. Метелева Е.С. Механохимическое получение и свойства композиций полисахаридов и малорастворимых лекарственных веществ: автореф. дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск, 2010. 26 с.
4. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Долгих М.П., Толстиков Г.А. // Химия в интересах устойчивого развития. 2010. Т. 18, № 4. С. 517–525.
5. Душкин А.В., Метелева Е.С., Чистяченко Ю.С., Халиков С.С. Механохимическое получение и свойства твердых дисперсий, образующих водорастворимые супрамолекулярные системы // Фундаментальные исследования. Фармацевтические науки. 2013. № 1. С. 743–749.
6. Душкин А.В., Сунцова Л.П., Халиков С.С. Механохимическая технология для повышения растворимости лекарственных веществ // Фундаментальные исследования. Фармацевтические науки. 2013. № 1. С. 448–457.
7. Душкин А.В., Метелева Е.С., Толстикова Т.Г., Хвостов М.В., Долгих М.П., Толстиков Г.А. Комплексообразование фармаконов с глицирризиновой кислотой – путь создания препаратов повышенной эффективности. Химия в интересах устойчивого развития. 18, 2010. – С. 517–525.
8. Тологонов А., Матаипова А.К., Джуманазарова А.З. Сравнение рассчитанных и экспериментальных ИК-спектров клозапина и глицирама для интерпретации ИК-спектров их комплексов // Охрана и устойчивое использование ресурсов лекарственных растений: междунар. науч.-практ. конф., Иссык-Куль обл., Кыргызстан, с. Чон-Сары-Ой, 16–17 окт. 2015 г. С. 101–106.
9. Бриллиант М.Д., Воробьев А.И. Иммуный агранулоцитоз // Руководство по гематологии / ред. Воробьев А.И., Лорие Ю.И.). М.: Медицина, 1979. С. 321–326.
10. Majcenko T.G., Stewart J.T. Failure of filgrastim to prevent severe clozapine-induced agranulocytosis // Southern Medical Journal. 2008. 101 (6). P. 639–640.
11. Flanagan R.J., Dunk L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry // Human Psychopharmacology. 2008. (Suppl 1). P. 27–41.
12. Flynn S.W., Altman S., MacEwan G.W., Black L.L., Greenidge L.L., Honer W.G. Prolongation of clozapine-induced granulocytopenia associated with olanzapine // Journal Clinical Psychopharmacology. 1997. 17 (6). P. 494–495.
13. Hägg S., Rosenius S., Spigset O. Long-term combination treatment with clozapine and filgrastim in patients with clozapine-induced agranulocytosis // International Clinical Psychopharmacology. 2003. 18 (3). P. 173–174.