

УДК 613.632:576.32:599.323.4: 57.018

© Коллектив авторов

## **БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЕТРИНДОЛА НА ОРГАНИЗМ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО И ПОДОСТРОГО ЭКСПЕРИМЕНТОВ.**

**И.М.РОСЛЫЙ, Е.Е.КОЗЕЕВА, М.В.МУРКОВА**

ЦНИИЭ МЗ РФ, г.Москва, ул.Новогиреевская,2а  
Кафедра общей гигиены ММА им.И.М.Сеченова, г.Москва,  
Б.Пироговская 2/6, Россия. Тел.248-5344.

Острое и подострое воздействие на крыс нейролептика тетриндола в эксперименте сопровождается фармакологическими эффектами и биохимическими сдвигами, выявляющими токсическое воздействие на эритроциты, печень и сердечно-сосудистую систему. Отмечаются признаки активации детоксицирующей системы.

**Ключевые слова:** тетриндол, отравление, эксперимент, биохимические сдвиги, фармакологический эффект.

**ВВЕДЕНИЕ.** Тетриндол относится по своим фармакологическим свойствам к эффективным психотропным препаратам для лечения депрессивных состояний [1,2]. При его приеме не только не выявлено побочных эффектов и кардиотоксичности, но даже отмечается улучшение соматического состояния пожилых больных с сопутствующей сердечной и церебрососудистой патологией, вероятно, за счет формирования благотворной синусовой брадикардии.

С молекулярно-фармакологической точки зрения препарат полиэффектен, а являясь чужеродным соединением [3], он не может быть «безразличным» для организма и его воздействие приводит к определенным физиолого-биохимическим сдвигам, которые мы и зафиксировали в данной работе.

**МЕТОДИКА.** Эксперимент проводился с пероральным поступлением вещества в дозах, близких к вызывающим терапевтический эффект. В остром опыте тетриндол вводили однократно, в подостром эксперименте – ежедневно в течение 30 суток. Оценка функционального состояния организма животных (крысы) проводилась по тестам, характеризующим состояние нервной, кровеносной систем с одновременным определением активности ферментов сыворотки крови. Активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ),

аспартатамино-трансферазы (АСТ), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гидроксibuтиратдегидрогеназы (ГБД), креатинфосфокиназы (КФК) определяли на биохимическом анализаторе фирмы Abbott - VP (США) с использованием наборов той же фирмы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При однократном пероральном введении минимальной дозы тетриндола отмечается незначительное снижение ЧСС (до  $302 \pm 62,9$  уд/мин). При введении максимальной дозы происходит повышение ЧСС (до  $362 \pm 23,9$  уд/мин), увеличение ориентировочной активности, снижение артериального давления (систолического и диастолического) (таблица).

Однократное введение вещества сопровождается статистически недостоверным снижением активности АСТ, АЛТ, ЛДГ.

В подостром опыте отмечается учащение ЧСС на 20 и 30-е сутки опыта (до  $372 \pm 24$  и  $353 \pm 67$  уд/мин соответственно по сравнению с контролем) при введении максимальной дозы. Длительность экспозиции сопровождается и максимальным повышением ЧСС. Двигательная активность в те же сроки максимальна при минимальной дозе, однако, достоверное снижение двигательной и исследовательской активности регистрируется при введении максимальной дозы к 30-м суткам. В данном случае уместен вывод о том, что в начальные сроки эксперимента превалирует фармакологический эффект препарата, а к 30-м суткам регистрируется в большей степени токсическое воздействие тетриндола. Смещение эффектов к 30 суткам при пероральном воздействии, возможно, связано с задержкой поступления препарата печеночным барьером.

Такое предположение подтверждается и динамикой АСТ. Если к 10-м суткам уровень ее мало меняется, то к 30-м суткам регистрируется резкое повышение и именно при введении максимальной дозы (с  $151 \pm 42$  до  $311 \pm 30$  МЕ/л соответственно).

Повышение ГГТ до  $20,9 \pm 0,9$  МЕ/л (при дозе 0,01 мг/кг) и до  $28,9 \pm 1,9$  МЕ/л (при дозе 0,1 мг/кг) указывает на заинтересованность детоксицирующей системы на воздействие тетриндола; и это является пиком токсикологической адаптированности детоксицирующей системы к данному соединению, поскольку исследуемый параметр существенно снижен к 30-м суткам эксперимента. Т.е., формируется интересный экспериментальный факт: минимальность сдвигов по АСТ, ЛДГ, ГБД и КФК на фоне двукратного (с  $14,9 \pm 1,7$  до  $28,9 \pm 1,9$  МЕ/л) повышения ГГТ.

Изменение активности (ГГТ) свидетельствует о важной роли системы детоксикации в метаболизме тетриндола [4]. Как видно из таблицы, дозозависимое изменение уровня ГГТ к 20-м суткам сопровождается стабильным уровнем АСТ, в то время, как угнетение этой системы к 30-м суткам сочетается с ранее отмеченным повышением активности АСТ.

Динамика ферментов эритроцитарно-сердечной группы (ЛДГ - ГБД - КФК) интересна тем, что к 30-м суткам отмечается как бы стабилизация параметров, и только уровень активности ЛДГ на высоких концентрациях ( $1835 \pm 85$  и  $1620 \pm 229$  МЕ/л) на 30-е сутки опять же указывает на возможную роль эритроцитов в фиксации чужеродного соединения.

Повышение активности ЛДГ вероятно, связано с распадом эритроцитов, количество которых несколько снижается к этому сроку.

Таблица. Изменение показателей состояния организма крыс при пероральном воздействии тетриндола.

Показатели	Однократная заправка		Подострый опыт			
	Доза, мг/кг.	Значение показателя	Доза мг/кг	10 дней опыта	20 дней опыта	30 дней опыта
Исследовательская активность/в мин.	25	8,3±0,78	0,1	10,1±0,1	6,7±0,12	3,1±0,1*
	2,5	8,8±0,64	0,01	6,8±0,57	6,9±0,42	4,1±0,09
	контроль	7,8±2,0	0,001	7,8±0,67	12,5±0,7	6,4±0,53
			контроль	8,7±0,44	5,3±0,31	6,4±0,09
Двигательная активность/в мин.	25	3,3±0,05	0,1	7,2±0,98	5,4±0,02	1,0±0,1*
	2,5	4,6±0,53	0,01	4,4±0,05	4,5±0,61	2,3±0,1
	контроль	2,5±0,12	0,001	8,3±0,16	7,2±0,13	8,8±0,2*
			контроль	4,9±0,90	3,7±0,05	3,1±0,01
Частота серд. сокращений/ в мин.	25	362±23,9	0,1	333±38	372±24	353±67
	2,5	302±62,9	0,01	343±49	320±66	320±53
	контроль	331±27,1	0,001	338±37	340±46	325±27
			контроль	329±34	337±61	313±93
Число эритроцитов, млн/мм <sup>3</sup> .	25	7,1±0,63	0,1	7,1±0,10	6,5±0,12	6,5±0,5
	2,5	6,3±0,12	0,01	7,8±0,53	7,3±0,23	7,4±0,9
	контроль	6,6±0,37	0,001	4,3±0,33	6,9±0,05	6,2±1,5
			контроль	6,9±0,32	6,8±0,09	7,4±2,9
АЛТ <sup>a</sup>	25	192±24,1	0,1	483±24	832±66*	471±13
	2,5	167±26,1	0,01	446±37	544±42*	283±58
	контроль	200±36,8	0,001	460±102	689±52*	339±50
			контроль	314±50	331±48	313±90
АСТ	25	925±100,6	0,1	151±24	264±42	311±30*
	2,5	710±78,9	0,01	172±33	240±83	197±56
	контроль	211±45,9	0,001	153±12	246±24	222±73
			контроль	240±11	246±53	220±13
ГТТ	25	7,0±0,12	0,1	6,1±0,71	28,9±1,9*	4,3±0,5*
	2,5	5,4±0,21	0,01	3,7±0,22*	20,9±0,9*	3,4±0,2*
	контроль	6,9±0,73	0,001	7,9±0,22	13,8±0,3	4,3±0,01*
			контроль	6,3±1,0	14,9±1,7	10,9±1,0
ЛДГ	25	401±47,0	0,1	259±22	768±42	1835±85
	2,5	456±24,8	0,01	516±81	1035±76	1620±229
	контроль	566±63,0	0,001	298±34	575±64	1448±101
			контроль	261±32	637±86	667±450
ГБД	25	1601±213,0	0,1	1218±52	589±32	1359±230
	2,5	1385±134,5	0,01	1302±34	755±100	986±99
	контроль	1283±97,8	0,001	1202±11	401±53	1258±140
			контроль	1215±52	696±43	1342±147
КФК	25	-	0,1	368±62	214±31	694±53
	2,5	-	0,01	416±38	288±75	604±64
	контроль	-	0,001	396±49	254±75	835±78
			контроль	315±35	394±76	737±93

Примечание: \* - статистически достоверное отличие от контроля (P < 0,05)

<sup>a</sup>Активность ферментов выражена в МЕ/л

Известно, что ЛДГ богато представлена в эритроцитах и тромбоцитах. В то же время, гемоглобин, выделяющийся при распаде эритроцитов, крайне токсичен, и организм быстро его нейтрализует (РЭС, гаптоглобин). Поэтому,

несмотря на высокий уровень ЛДГ в норме, резких повышений ее практически не отмечается, так как это - признак начинающегося гемолиза. Таким образом, повышение активности ЛДГ следует рассматривать в связи с количеством эритроцитов, уровень которых несколько снижается к этому сроку.

Фактически мы регистрируем однонаправленность физиолого-поведенческих реакций в ответ на воздействие антидепрессанта, а снижение количества эритроцитов можно рассматривать как первый компенсаторный ответ на токсическое воздействие препарата. Такие эффекты нередки в общей патологии человека [5].

Проведенные исследования показали, что длительное использование тетриндола [4] с лечебной целью в клинике при терапии больных с шизофренией может сопровождаться цитолитическими эффектами, которые должны учитываться в лечении психозов, тем более, что гипер- и полиферментемия характерна для различных форм шизофрении [6].

Таким образом, при воздействии тетриндола на организм крыс выявляются фармакологические и токсические эффекты. Характер ферментемии в подостром опыте указывает на токсическое действие: повышение активности АЛТ, АСТ и ЛДГ свидетельствует о поражении печени, а ЛДГ – и о воздействии на эритроциты. Динамика КФК в подостром опыте совпадает с динамикой ЧСС и состоянием эритроцитарного пула. Фармакологическое воздействие на сердечно-сосудистую систему, возможно, связано с характером изменений биогенных аминов в мозге крыс. Тетриндол обладает сильным действием на детоксицирующую систему, маркером которой является ГГТ. Максимальные токсические эффекты развиваются к 30-м суткам эксперимента.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Н.И., Головина С.М., Машковский М.Д. (1992) Хим. - фарм. журнал, 11-12, 19 - 22.
2. Андреева Н.И., Машковский М.Д., Головина С.М., Горкин В.З. (1992) Хим. - фарм. журнал, 3, 17 - 23.
3. Голиков С.Н., Саноцкий И.В., Тиунов Л.А. (1986). Общие механизмы токсического действия. Москва.
4. Машковский М.Д. (1997) Лекарственные средства, Харьков 1, 93.
5. Мецлер Д. (1980). Биохимия Т.3, 99.
6. Рослый И.М., Лабовская И.Г., Цыганков Б.Д. (1998) Вопр. мед. химии 44, 393-398.

Поступила 12.05.98.

## BIOCHEMICAL CONSEQUENCES OF ACUTE AND SUBACUTE TETRINDOL ADMINISTRATION TO RATS.

I.M.ROSLY, E.E.KOZEEVA, M.V.MURKOVA.

Institute of Epidemiology, Moscow, Novogireevskaya str.2a.  
Department of Hygiene Moscow Medical Academy. Moscow,  
Bolshaya Pirogovskaya str.,2/6. tel.248-5344

Acute and subacute administration of tetrindol resulted in pharmacological effects and biochemical changes which can be attributed to manifestations of toxic effect and activation of the detoxication systems.

**Key words:** tetrindol, poisoning, experiment, biochemical changes, pharmacological effects.