

Ю. В. Просветов, А. В. Левіч, А. Ю. Гусарова
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ АНТИМІКОБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ ХІМІОРЕЗИСТЕНТНОГО
ТУБЕРКУЛЬОЗУ НА СТАН РЕФЕРЕНТНОЇ І РОБОЧОЇ ПАМ'ЯТІ ЩУРІВ
ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ АДЕМЕТІОНІНУ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»

Проблема мультирезистентного туберкульозу (МРТБ) в Україні залишається актуальною. Лікування МРТБ вимагає одночасного застосування великої кількості ПТП у схемі (5-8 препаратів), кожен з яких має токсичний вплив на організм. Комбіноване ж призначення такої кількості ПТП може значно посилити токсичність кожного окремого препарату. Побічні реакції (ПР) хіміотерапії є однією з вагомих причин некомплаєнтності хворих та, як наслідок, неефективного лікування. Особливу увагу серед ПР заслуговує дослідження нейротоксичної дії препаратів, структури, механізму її виникнення та можливості корекції, що залишається вивченими ще недостатньо.

В якості перспективного засобу можливої корекції нейротоксичності можна розглянути адеметіонін (Гептрал), який має антиоксидантні властивості з універсальними протективними можливостями та може бути використаний як при терапії лікарськоіндукованих захворювань печінки, так і для поліпшення функцій центральної нервової системи (ЦНС) при енцефалопатії різного ґенезу.

Матеріали та методи

Тварини: 30 здорових щурів лінії Wistar віком 6 місяців масою 220-290 г. містилися в стандартних умовах віварію (12-годинний світловий цикл, температура — 22°C). Тварини було розподілено на 3 групи по 10 особин у кожній: I — отримувала внутрішньошлункове зондове введення 1%-го крохмального слизу (розчинник) в об'ємі 5 мл та внутрішньом'язово — фізіологічний розчин; II — внутрішньошлункове зондове введення протитуберкульозних препаратів (ПТП) для лікування резистентних форм туберкульозу — піразинамід, 300 мг / кг, етіонамід, 150 мг/кг, циклосерин, 150 мг/кг, левофлоксацин, 200 мг/кг, та внутрішньом'язово — канаміцин 200 мг / кг; III — на тлі введення ПТП в аналогічних дозах (як і в II групі), отримувала паралельно Гептрал у дозі 250 мг/кг внутрішньошлунково. Препарати вводили на 1%-му крохмальному слизу в обсязі 5 мл. Введення проводилося один раз на добу о 10:00 в умовах віварію протягом 90 днів.

За допомогою радіального лабіриту LE760 (AgnTho's, Швеція) оцінювали референтну пам'ять (загальне довгострокове уявлення про структуру лабіриту і розташуванні їжі, яке сформувалося у тварини в процесі навчання) і кількість помилок референтної пам'яті (перші відвідини раніше закритого променя лабіриту, в якому тварина ніколи не знаходила їжу), а також робочу пам'ять (короткострокове уявлення тварини про розташування їжі в конкретному досліді) і кількість помилок робочої пам'яті (повторне відвідування променя лабіриту, в якому тварина раніше вже знаходила або не знаходила

їжу). Крім того, ми оцінювали пройдену відстань і загальну рухову активність.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою Microsoft Excel 2016 з пакетом статистичної обробки AtteStat 12. Для оцінки достовірності відмінностей в досліджуваних групах використовувався критерій Краскела-Уолліса з posthoc поправкою Данна. Вірогідним вважалися відмінності при $p < 0,05$.

Результати

Тривале введення ПТП призводило до достовірного зниження загальної активності тварин в умовах знайомого середовища лабіриту (на 49 %), зниження пройденної відстані (на 48,1 %), а також достовірно збільшувало кількість помилок референтної пам'яті в 2,5 рази і помилок робочої пам'яті — в 5,5 раз.

Введення гептрала паралельним курсом частково знижувало негативні ефекти ПТП. Так, загальна активність і пройдена відстань і у тварин цієї групи не мала достовірних відмінностей з групою контролю, однак була достовірно вище, ніж в групі з введенням ПТП (на 48 % і 52,3 %, відповідно), а кількість помилок робочої пам'яті достовірно збільшувалася тільки в 3 рази в порівнянні з контрольною групою, але було на 55 % достовірніше нижче, ніж в групі з введенням ПТП.

Таким чином, застосування зазначених схем ПТП призводило до погіршення показників референтної і робочої пам'яті. Це може бути пов'язано як із проявами нейротоксичності кожного ПТП, який було застосовано, так і з призначенням їх комбінації, що, можливо, значно посилювало сумарний токсичний вплив на ЦНС. Терапевтичний вплив гептрала на когнітивно-мнестичні функції ЦНС можна пов'язати із антиоксидантним механізмом (позитивним впливом цього препарату на активність ГПР і глутатіон-S-трансферази, що сприяє синтезу глутатіону). Також нейропротективну дію гептрала пов'язують і з нормалізацією нітроксідергічної системи головного мозку і перериванням NO-залежних механізмів нейродеструкції.

Висновки

Тривале введення ПТП, які використовуються для лікування резистентних форм туберкульозу, призводить до розвитку токсичної енцефалопатії у експериментальних тварин, що проявляється порушення референтної і робочої пам'яті.

Введення адеметіоніну разом із ПТП знижує прояви нейротоксичності у експериментальних тварин.

Дані експерименту обґрунтовують необхідність застосування адеметіоніну при проведенні антимікобактеріальної терапії хіміорезистентного туберкульозу в якості нейропротективного засобу.