

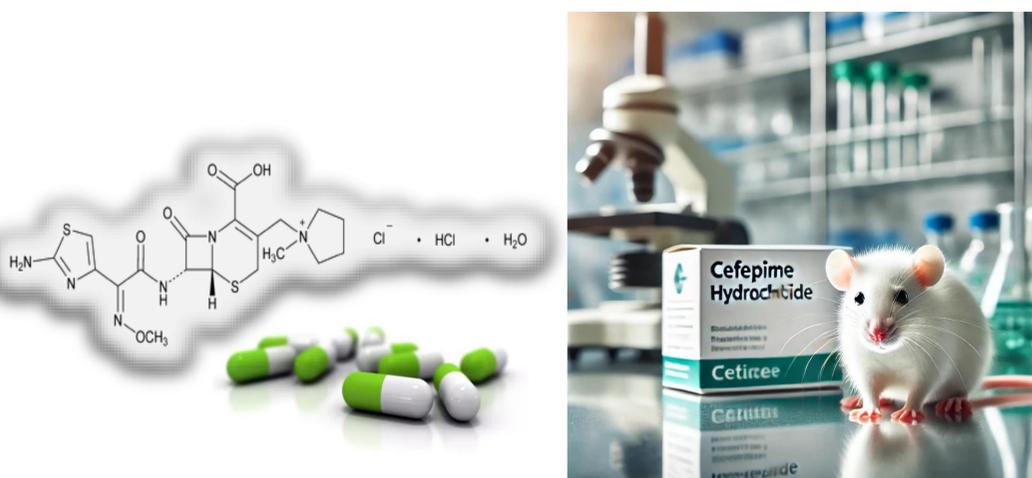


ДИСБИОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ЦЕФЕПИМА ГИДРОХЛОРИД ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА БЕЛЫХ КРЫС

Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В.

Антибактериальные лекарственные средства ввиду своих свойств и назначения проявляют непосредственное бактерицидное или бактериостатическое действие на микробиоту кишечника не зависимо от путей поступления в организм. Поэтому при их ингаляционном воздействии на организм, наряду с токсическими и аллергическими проявлениями, они могут оказывать дисбиотическое действие.

Фармацевтическая субстанция цефепима гидрохлорид (ЦГ) – активно действующее вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства цефепим, которое является полусинтетическим цефалоспориновым антибактериальным средством для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний.



Дисбиотическое действие фармацевтической субстанции цефепима гидрохлорид изучали в нескольких сериях экспериментов.

В первой серии экспериментов определяли острое антимикробное действие при ингаляционном однократном воздействии на организм белых крыс в 3-х расчетных концентрациях: 1 опытная группа = 525 мг/м³, 2 опытная группа = 105 мг/м³, 3 опытная группа = 52,5 мг/м³; животным контрольной группы ежедневно вводили растворитель.

Оценивали дисбиотическое действие субстанции по определению величин относительных коэффициентов массы слепой кишки (ОКМск) и показателей микрофлоры кишечника животных до (фон), на следующие сутки после воздействия и после восстановительного периода (6 суток).

По результатам эксперимента установлено: воздействие субстанции вызывало существенное снижение в микрофлоре кишечника животных 1 и 3 опытных групп содержания лактозонегативных грамотрицательных бактерий ($p < 0,001$), а во 2 и 3 группах – возрастание количества клостридий ($p < 0,05$) по отношению к их величинам в контрольной группе белых крыс.

Следует отметить, что величины содержания кишечной палочки и лактозонегативных грамотрицательных бактерий у опытных животных были даже ниже предела физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) среднегруппового значения этого показателя у контрольных животных (соответственно 5,95 и 4,61 lg КОЕ/г).

Величины ОКМск у животных всех опытных групп после воздействия ЦГ были повышены в 1,43–1,67 раз ($p < 0,05–0,01$) по сравнению с контролем.

Следовательно, однократное ингаляционное воздействие фармацевтической субстанции ЦГ в наименьшей испытанной концентрации на уровне 52,5 мг/м³ вызывало развитие у опытных белых крыс дисбактериоза, характеризующегося статистически значимым изменением у опытных животных двух бактериологических показателей 1 и 2 категорий, один из которых выходил за пределы физиологических колебаний.

Для установления порога острого дисбиотического действия проведена вторая серия экспериментов при однократном ингаляционном воздействии на белых крысах в двух концентрациях ниже в 5 и 10 раз от уровня минимальной испытанной концентрации в первой серии экспериментов (4 группа = 35 мг/м³, 5 группа = 10,5 мг/м³).

По результатам эксперимента установлено, что снижении концентрации ЦГ в 5 и 10 раз по отношению к минимальной испытанной (35 мг/м³ и 10,5 мг/м³ соответственно) у опытных животных 4 и 5 групп не было выявлено достоверных сдвигов показателей микробиоты кишечника по сравнению с их величинами в контрольной группе белых крыс. Также не установлено существенных изменений массы тела и величин ОКМ слепой кишки опытных животных после завершения воздействия и после восстановительного периода (6 суток) по сравнению с белыми крысами контрольной группы.

При остром ингаляционном воздействии фармацевтической субстанции ЦГ установлено, что в концентрации на уровне 525 мг/м³, 105 мг/м³ и 52,5 мг/м³ оказывают дисбиотическое действие, что характеризовалось высоко достоверным снижением в микрофлоре кишечника белых крыс всех опытных групп количества кишечной палочки и лактозонегативных грамотрицательных бактерий, величины которых были даже ниже предела физиологических колебаний ($\pm 2\sigma$) среднегруппового значения этих показателей у контрольных животных, на фоне возрастания содержания клостридий и величины относительного коэффициента массы слепой кишки у животных всех опытных групп по сравнению с контролем.

На испытанные более низкие концентрации ЦГ на уровне 35 мг/м³ и 10,5 мг/м³ у опытных белых крыс не установлено существенных изменений количественных характеристик показателей микробиоты кишечника, массы тела и величин ОКМ слепой кишки после завершения воздействия и после восстановительного периода (6 суток) по сравнению с белыми крысами контрольной группы.



Таким образом, однократное ингаляционное воздействие ЦГ в испытанных концентрациях на уровне 525 мг/м³, 105 мг/м³ вызывало развитие у опытных белых крыс выраженное дисбиотическое действие, концентрация на уровне 52,5 мг/м³ вызывала развитие у опытных белых крыс дисбактериоза, характеризующегося статистически значимым изменением у опытных животных двух бактериологических показателей 1 и 2 категорий. При действии ЦГ в концентрации на уровне 35 мг/м³ и 10,5 мг/м³ у опытных белых крыс не установлено статистически значимых изменений по сравнению с контрольной группой. Следовательно, концентрацию на уровне 52,5 мг/м³ можно признать пороговой по острому ингаляционному воздействию ЦГ на микробиоту кишечника белых крыс.