

УДК 615.9

Усов Константин Ильич,

к.б.н., доцент, доцент кафедры «Экология и безопасность деятельности человека»,  
ФГБОУ ВО «Ангарский государственный технический университет»,  
e-mail: konstausov@ya.ru»

## ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «ЗИДОВУДИН»

Usov K.I.

### STUDY OF ACUTE TOXICITY OF THE ANTIVIRAL DRUG «ZIDOVUDINE»

**Аннотация.** Статья посвящена исследованию острой токсичности препарата «Зидовудин».

**Ключевые слова:** острая токсичность, зидовудин.

**Abstract.** The article is devoted to the study of acute toxicity of the drug «Zidovudine».

**Keywords:** acute toxicity, zidovudine.ionine), anti-tuberculosis drugs, isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, chemotherapy.

Зидовудин является первым противовирусным препаратом из группы нуклеозидов, нашедший применение в лечении системных вирусных инфекций в шестидесятые годы прошлого века. В 1985 году был впервые применен для лечения СПИДа и продолжает оставаться в ряду широко используемых. Химическая структура препарата представлена на рисунке 1.

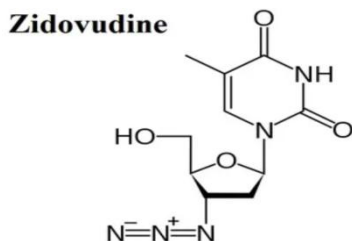


Рисунок 1 - 3'-Азидо-3'-дезокситимидин (ИЮПАК), структурная формула активного вещества препарата зидовудин

Механизм действия Зидовудина связан с подавлением активности обратной транскриптазы ВИЧ, обеспечивающего считывание вирусной ДНК в пораженной клетке с РНК, содержащейся в вирионе – транспортной форме вируса, перемещающейся из клетки в клетку [1].

Собственно ингибитором обратной транскриптазы является азидотимидинтрифосфат, образующийся при фосфорилировании Зидовудина тимидинкиназой, и который внедряется в синтезируемую цепь ДНК, блокируя ее дальнейшее образование – концентрация ВИЧ в крови пациента снижается.

Однако со временем ВИЧ становится устойчивым к действию Зидовудина.

Конкурентная ингибирующая активность азидотимидинтрифосфата в отношении обратной транскриптазы ВИЧ в 100 раз превосходит таковую для ДНК полимеразы альфа клеток человека, т.е. Зидовудин не оказывает влияния на нормальный метаболизм организма человека. Зидовудин хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация в крови достигается через 30 – 90 минут, биодоступность – 63 %. Метаболизм происходит в печени с образованием глюкуронида, который выводится из организма почками с мочой. В печени происходит конъюгация с глюкуроновой кислотой. В неизменном виде выделяется 14 – 18 %. Средний период полувыведения из сыворотки крови – 1 час, что вынуждает назначать Зидовудин по 600 мг в сутки в два приема или по 250 мг 5–6 раз в сутки.

За многолетний период клинического использования [1] Зидовудина установлено, что он не лишен побочных эффектов:

- со стороны системы крови – лейкопения, миелосупрессия, анемия, тромбоцитопения, гипоплазия костного мозга;
- со стороны системы пищеварения – тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, метеоризм, гепатомегалия, повышение активности печеночных ферментов;
- со стороны нервной системы – головная боль, головокружение, парестезии, бессонница или сонливость, вялость, чувство тревоги, судороги;
- со стороны системы дыхания – одышка, кашель;

- со стороны сердечно-сосудистой системы – кардиомиопатия;
- со стороны системы мочевого выделения – учащенное мочеиспускание;
- со стороны эндокринной системы и обмена веществ – молочнокислый ацидоз;
- со стороны опорно-двигательного аппарата – миалгия, миопатия;
- аллергические реакции – кожная сыпь, зуд, крапивница.

В то же время отмечен случай, когда максимальная концентрация Зидовудина в крови пациента составила 49,4 мкг/мл после внутривенного введения препарата в дозе 7,5 мг/кг каждые 4 часа в течение двух недель, без появления каких-либо специфических симптомов. В 1997 году была создана экспертная комиссия по оценке данных, получаемых на животных. Комиссия пришла к заключению, что польза от назначения Зидовудина, который снижает риск трансплацентарного заражения ВИЧ почти на 70 % значительно превосходит теоретический риск канцерогенного действия.

Влияния Зидовудина на фертильность и способность к воспроизводству у грызунов не обнаружено. Зидовудин в дозе 500–600 мг/кг не обладал тератогенностью и эмбриотоксичностью у крыс, мышей и кроликов. Однако у крыс, которым давали препарат в дозе 3000 мг/кг/сут, он оказывал токсическое действие на самок и вызывал пороки развития у зародышей [1].

Предполагаемый режим введения в условиях данного исследования – один раз в сутки по 8,5 мг/кг (терапевтическая доза); 400 мг/кг (предполагаемая токсическая); 100 мг/кг (промежуточная) – в течение трех месяцев (в расчете на короткий период полувыведения) и отсутствие сведений о кумуляции препарата у людей, не страдающих нарушениями функции печени. При однократном введении диапазон доз – от 3000 мг/кг до 8000 мг/кг. Во всех случаях введение препарата – внутривенное.

Выбор в качестве экспериментально-биологической модели грызунов оправдан инструктивно и сходством метаболических превращений ингибиторов обратной транскриптазы у млекопитающих. В экспериментах в качестве экспериментально-биологических моделей были использованы

нелинейные крысы, нелинейные мыши. Родоначальная популяция крыс и мышей поступила из племенного хозяйства Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии ФС по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «Вектор» (г. Новосибирск). Возраст крыс – 2,5-3 месяца, масса – 150-160 г. Возраст мышей – 2-2,5 месяца, масса – 18-20 г.

Для установления параметров острой токсичности препарат в виде свежеприготовленной взвеси вводили мышам и крысам (самцы и самки) внутрижелудочно через атравматичный металлический зонд в возрастающих дозах. Расчет среднесмертельных доз (ЛД<sub>50</sub>) проводился по Керберу [2]. Контрольные животные получали аналогичные по объемам количества растворителя – прокипяченной и охлажденной дистиллированной воды. Дозирование проводилось на массу активного вещества содержимого таблеток. Объем вводимой взвеси для крыс не более 5 мл, для мышей – 0,5 мл. Период наблюдения составлял 14 суток.

Регистрируемые показатели: смертность, срок наступления гибели, клиника отравления, ежедневное наблюдение за общим состоянием и поведением, вскрытие всех погибших животных, а в конце периода наблюдения – всех выживших.

Результаты по определению среднесмертельных доз у мышей и крыс:

ЛД<sub>50</sub> = 5500 ± 242 мг/кг (мыши-самцы)

ЛД<sub>50</sub> = 5250 ± 242 мг/кг (мыши-самки)

ЛД<sub>50</sub> = 5167 ± 266 мг/кг (крысы-самцы)

ЛД<sub>50</sub> = 5333 ± 266 мг/кг (крысы-самки)

Клиническая картина острого отравления у животных, как у мышей, так и у крыс, при введении Зидовудина в дозах 3000–3500 мг/кг выражалась в виде заторможенности через 20–30 минут. В таком состоянии животные находились 3-4 часа, после чего постепенно приходили в обычное состояние, как правило, к концу первых суток. При введении в смертельных дозах гибель наступала в первые сутки, поздней гибели не отмечено. У погибших животных визуально на вскрытии кровенаполнение внутренних органов. Различий в клинике острого отравления между самцами и самками не установлено.