

ХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОТИВОЛЕЙКЕМИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ N- ГИДРОКСИМОЧЕВИНЫ

Е.Л. Спиридонова, Н.И. Мельнова, Г.Н. Бычко, В.Н. Гапанович

ИТЦ РУП «МБИ», г. Минск, Беларусь, mbigapa@rambler.ru

Актуальность создания отечественного противолейкемического препарата на основе N-гидроксимочевины связана в первую очередь с проблемой лечения хронических форм онкогематологических заболеваний и огромными материальными затратами при закупке импортного фармацевтического средства гидроксуреа (ГУ). Анализ разработанных к настоящему времени способов получения N-гидроксимочевины (ГМ) с учетом сырьевой базы нашей республики свидетельствует о возможности и экономической целесообразности организации производства аналога ГУ в Республике Беларусь.

Гидроксимочевина является противоопухолевым и противолейкемическим агентом, который применяется в клинике с 1960 г (Stock C.C. et al., 1960), и относится к антиметаболитам – специфически влияет на S-фазу клеточного цикла, подавляя синтез ДНК путем ингибирования фермента рибонуклеотидредуктазы, которая катализирует превращение всех 4-х рибонуклеотидных дифосфатов в соответствующие дезоксикомпоненты. Считается также, что гидроксимочевина удерживает отдельные клетки в G1 или пресинтетической стадии клеточного цикла, когда они наиболее чувствительны к облучению или химиотерапии.

Изучение разрабатываемых противоопухолевых препаратов четко регламентировано и включает ряд последовательных этапов, при этом одним из первых является доклиническое исследование на животных с целью выявления вероятных общих токсических эффектов.

Готовая лекарственная форма (ГЛФ) нового противолейкемического фармсредства ГМ разработана в НИИ ФХП БГУ совместно с НИИГПК Минздрава Республики Беларусь и РУП «Белмедпрепараты».

В настоящей работе представлены материалы по изучению некоторых показателей хронической токсичности (клеточный и белковый состав крови экспериментальных животных) ГМ.

Исследование проводили на крысах линии Вистар, массой 200 ± 20 г. Все экспериментальные животные были разделены на 3 серии. Первую (контрольную) серию составили интактные животные, вторую и третью – крысы получавшие ГУ ("Polfa", Польша) и ГМ, соответственно. Препараты вводили в течение 3 месяцев, ежедневно, интрагастрально в суточной терапевтической дозе (28,6 мг/кг массы тела). Выключение животных из эксперимента проводили после 1, 2 и 3 месяцев курсового введения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что длительное введение ГУ и ГМ не вызывало к моменту окончания курса статистически значимых изменений показателей "красной" крови (количество эритроцитов и ретикулоцитов, уровень гемоглобина и показатель гематокрита), а наблюдаемые сдвиги находились в пределах допустимой нормы для данного вида животных. Аналогичная картина прослеживалась и в отношении количества тромбоцитов, что отражает нормальное функционирование мегакариоцитарного ростка кроветворения.

Влияние данных препаратов на гранулоцитарный росток кроветворения было незначительным. Так, на протяжении всего эксперимента процентное соотношение

различных видов лейкоцитов практически не отличалось от такового у животных контрольной серии в соответствующий период исследования.

Отмеченное по ходу эксперимента некоторое увеличение количества лейкоцитов не имело отличий между сравниваемыми сериями (ГУ и ГМ) и не носило характера статистически значимой зависимости относительно интактных крыс.

С целью более детальной и объективной характеристики нового цитостатического препарата, параллельно было проведено исследование его влияния на динамику изменений основных параметров протеинового обмена. При этом определяли концентрацию плазменных белков (общий белок, альбумин), содержание которых позволяет судить о сохранении и/или нарушении функционального состояния печени и ее белоксинтезирующей способности; концентрацию конечных продуктов азотистого обмена – мочевины и креатинина, дающих информацию о состоянии экскреторно-выделительной функции почек и детоксикационной способности печени.

Через 2 месяца введения ГУ отмечалось статистически значимое повышение концентрации общего белка в плазме крови крыс, однако к окончанию эксперимента данный показатель достоверно снижался по отношению к его значениям в контрольной серии животных. Между тем, разрабатываемое фармсредство не вызывало в данный временной интервал эксперимента каких-либо изменений содержания общего белка. Что касается альбумина, то возрастание его значений для серий животных, получавших ГУ и ГМ, было незначительным (табл.).

Таблица

Динамика изменений показателей протеинового обмена у крыс при исследовании хронической токсичности препарата на основе N-гидроксимочевины

Условия эксперимента	Общий белок, г/л	Альбумин, г/л	Креатинин, мкМ/л	Мочевина, мМ/л
Интактные животные	71,3±0,74	32,1±1,88	44,4±4,58	4,9±0,86
1 месяц введения				
гидроксиуреа	69,1±2,59	31,9±1,25	47,8±5,15	3,9±0,63
N-гидроксимочевина	69,8±1,42	30,6±1,68	49,0±2,24	3,9±0,55
2 месяца введения				
гидроксиуреа	76,0±0,85*	35,4±1,01	51,8±3,58	5,94±0,51
N-гидроксимочевина	72,1±0,75	33,4±1,42	45,6±2,99	5,32±0,43
3 месяца введения				
гидроксиуреа	65,7±1,23*	28,9±0,85	45,9±3,06	4,70±0,43
N-гидроксимочевина	67,9±1,48	30,3±0,75	42,2±2,36	3,99±0,11

Примечание: * – достоверность различий по отношению к контролю при уровне значимости $P < 0,05$.

Анализ содержания в плазме крови крыс мочевины и креатинина указывал на то, что курсовое введение ГУ и ГМ не оказывало существенного влияния на функциональную активность почек.

Таким образом, на основании проведенного исследования по изучению влияния курсовых введений отечественного противолейкемического препарата на основе N-гидроксимочевины, можно заключить, что ГЛФ разработанного фармсредства не обладает угнетающим действием в отношении эритроцитарного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков кроветворения, а также не оказывает негативного влияния на функциональную активность органов, отвечающих за белоксинтезирующую, детоксикационную и экскреторно-поглощательную функции (печень, почки), т.е. не проявляет токсических свойств в отношении нормального функционирования систем организма.