

ЗАВИСИМОСТЬ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА МАКСАКВИНА ОТ ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКОГО РИТМА ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАКРООРГАНИЗМА

Центр по химии лекарственных средств — Всероссийский
научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, Москва

Максаквин — дифторхинолон, высокоэффективное антибактериальное средство. По препарату имеется большое количество публикаций [10], однако в литературе отсутствуют какие-либо сведения о роли хронобиологических ритмов в деятельности макроорганизма при лечении Максаквином. Известно, что процессы, происходящие в живом организме, подвержены количественным и качественным изменениям через определенные промежутки времени. Эти изменения, получившие названия биоритмов, обеспечивают поддержание состояния гомеостаза организма, создавая возможность для его адаптации к различным условиям внешней среды. В соответствии с предложенной классификацией [8] существует большое количество ритмов, наиболее изученными из которых являются сезонные и циркадные (суточные) ритмы. Суточные ритмические колебания происходят на всех уровнях организма от молекулярного до органного и системного. В последние годы проводится большая работа по исследованию значения биоритмов для чувствительности организма к различным экзогенным факторам, включая лекарственные препараты [3,4]. Имеются клинические наблюдения о различии фармакологических эффектов лекарственных препаратов при использовании их в разное время суток, т.е. суточные ритмы деятельности организма человека могут влиять на эффект препарата. Эти различия более значимы в случаях, когда имеют место нарушения в эндокринной системе, особенно гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, роль которой в организации временного ритма многих функций организма огромна [5,7].

Максаквин применяется для лечения инфекционного процесса, который никогда не протекает изолированно. Септический процесс сопровождается снижением функций целого ряда органов: почек, надпочечников, трофической функции центральной нервной системы [6,9]. Особую роль в развитии инфекции играют надпочечные железы. Известно развитие острой надпочечниковой недостаточности при менингококковой инфекции (синдром Ултерхаузен-Фридериксена), стафилококковой и стрептококковой инфекции, пневмонии [1]. Поражение надпочечников наблюдается при ряде кишечных инфекций бактериальной природы — пищевых токсикоинфекциях, сальмонеллезе, дизентерии [2]. Таким образом, на эффект Максаквина, применяемого при лечении острых бактериальных инфекций, может оказывать влияние состояние макроорганизма

в разное время суток. Подтверждение этому предположению мы получили в наших экспериментах.

В качестве экспериментальной модели была взята модель септицемии белых мышей, вызванной внутрибрюшинным заражением *S. typhi*. Взвесь суточной культуры *S. typhi* 4446 вводили мышам внутрибрюшинно в объеме 1,0 мл. Инфицирующая доза составляла 1 млн. колониеобразующих единиц (КОЕ). Заражение мышей проводили в утренние (10 ч. 00 мин.) и вечерние (20 ч. 00 мин.) часы. Максаквин вводили однократно подкожно в дозах от 4 до 0,01 мг/кг в различные сроки от момента инфицирования: за 2 часа до заражения (профилактический эксперимент), через 2 и 4 часа после заражения. Эффективность Максаквина оценивали по выживаемости животных, длительность наблюдения составляла 10 суток.

Скорость развития инфекции у мышей, зараженных утром и вечером, протекает по разному. По показателю выживаемости у мышей, инфицированных в вечерние часы, течение инфекции более благоприятное, особенно в первые сутки после заражения (табл. 1). Через 27 часов после инфицирования гибель животных в группе при заражении в утренние часы составляла 80 %, в то время как при заражении в вечернее время — 40 %. Через 72 часа, как правило, все животные погибали в группе с утренним инфицированием, а при вечернем заражении выживало 20—40 % животных, причем примерно такой же процент выживших животных наблюдался к 10-му дню после заражения в контроле во всех химиотерапевтических экспериментах.

Изучение активности Максаквина на данной модели показало, что в дозах от 4 до 1 мг/кг препарат обеспечивает 100 % выживаемость животных как при утреннем заражении, так и при вечернем.

Таблица 1

Влияние суточных ритмов на течение брюшнотифозной инфекции у мышей

Время заражения	Выживаемость							
	через 24 ч.		через 27 ч.		через 72 ч.		на 10-е сутки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10 ч. 00 мин.	26	44	11	18	2	3	0	0
20 ч. 00 мин.	49	81	44	73	38	63	3	5

Примечание. Общее число животных в каждой группе равно 60.

Т а б л и ц а 2

Активность Максаквина при введении через 4 часа после инфицирования животных внутрибрюшинно *S. typhi*

Доза препарата, мг/кг	Выживаемость на 10-е сутки			
	Заражение утром		Заражение вечером	
	абс.	%	абс.	%
0,5	10	100	10	100
0,25	6	60	9	90
0,12	3	30	5	50
0,06	2	20	4	40
Контроль	0	0	3	30

Примечание. Число животных в каждой группе равно 10.

Эффект Максаквина в дозах от 0,5 до 0,06 мг/кг зависит от тяжести инфекционного процесса. В группах мышей, инфицированных вечером, был более высокий химиотерапевтический эффект, однако и в группах нелеченных животных процент выживаемости был выше, чем в группах, инфицированных в утренние часы. Так, при введении Максаквина через 4 часа после инфицирования мышей в группе, зараженной вечером, на 10-е сутки выжило 90, 50 и 40% соответственно величине дозы Максаквина, а в группе, инфицированной утром, выживаемость составила 60, 30 и 20% соответственно (табл. 2). Максаквин в дозах 0,03 и 0,01 мг/кг был не эффективен. Следует отметить, что Максаквин имеет практически равную активность при однократном введении через 4 часа и через 2 часа после заражения животных. В профилактических экспериментах при введении Максаквина в дозах 0,5 мг/кг, 0,25 мг/кг и 0,12 мг/кг за 2 часа до инфицирования животных химиотерапевтического эффекта не наблюдалось. Выживаемость мышей в группах леченых и нелеченых животных была одинакова как при инфицировании в утренние часы, так и в вечерние.

Таким образом, по количеству выживших животных, зараженных в разное время суток и леченных

Максаквином, можно говорить о том, что при более благоприятном течении инфекции (заражение в вечерние часы) активность Максаквина выше. Однако если проанализировать разницу в выживаемости леченых (дозы 0,5—0,25—0,12 мг/кг) и контрольных животных в группах, зараженных утром (90, 60 и 40%) и вечером (70, 50 и 30%), то применение Максаквина в утренние часы предпочтительнее, поскольку обеспечивает больший процент выживших животных. Учитывая, что человек имеет ритм активности организма, обратный ритму мышей и других животных, ведущих ночной образ жизни [10], можно думать, что эффективность Максаквина при вечернем применении будет выше, чем при применении в утренние часы. Это является очень важным моментом, поскольку Максаквин применяется, как правило, один раз в сутки. Однако для окончательного утверждения, что Максаквин целесообразнее назначать пациентам в вечернее время, необходимы дополнительные экспериментальные и клинические исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арлекинова Н. А. // Труды Саратов. мед. ин-та.— 1980.— Т. 103.— С. 101—103.
2. Бардов Л. Е. // Сов. мед.— 1970.— № 1.— С. 101—104.
3. Гуськова Т. А., Либерман С. С. // Фармакол. и токсикол.— 1985.— № 1.— С. 80—82.
4. Гуськова Т. А., Либерман С. С. // Там же.— 1987.— № 4.— С. 111—118.
5. Гуськова Т. А., Либерман С. С., Аркатова Н. Н. и др. // Бюл.экспер.биол.— 1984.— № 10.— С. 5—11.
6. Лившиц А. В., Маршак А. М., Говорович Е. А. // Новые химиотерапевтические препараты для лечения больных инфекционными заболеваниями.— М., 1976.— С. 103—105.
7. Романов Ю. А., Таболин В. А. Биологические ритмы гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у животных и человека в норме и при патологии.— М., 1975.
8. Halber F., Katinas G. S. // Int.Chronobiol.— 1973.— № 1.— P. 31—36.
9. Kourounokis P., Selye H. // Biochem.Exp.Biol.— 1976.— Vol. 12, № 4.— P. 477—487.
10. Rizk E. // Am.J.Med.— 1992.— Vol. 92.— Suppl. 4.— P. 130 S—135 S.

Поступила 14.07.93.