

Статья поступила в редакцию 16.10.2024 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2024-4-29-37 EDN: AAMUBP

Информация для цитирования:

Горохова Л.Г., Жукова А.Г. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКА АМОКСИЦИЛЛИНА РОССИЙСКОГО И ИМПОРТНОГО ПРОИЗВОДСТВА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ) // Медицина в Кузбассе. 2024. №4. С. 29-37.

Горохова Л.Г., Жукова А.Г.НИИ комплексных проблем гигиены и профессиональных заболеваний,
Кузбасский гуманитарно-педагогический институт ФГБОУ ВО КемГУ,
г. Новокузнецк, Россия,

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОБЩЕТОКСИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АНТИБИОТИКА АМОКСИЦИЛЛИНА РОССИЙСКОГО И ИМПОРТНОГО ПРОИЗВОДСТВА (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В России реализуется программа импортозамещения в фармацевтической отрасли, что особенно актуально на фоне ограничительной политики в отношении Российской Федерации. Амоксициллин – один из наиболее востребованных антибиотиков, на рынке представлен как оригинальными, так и генерическими препаратами. При этом вопросы безопасности для человека производимых веществ, независимо от фирмы-производителя, являются жизненно важными, так как от их потребления зависит здоровье населения.

Цель исследования – изучить общетоксические свойства амоксициллина отечественного производства в сравнении с препаратом, выпускаемым за рубежом.

Материалы и методы. Исследовали амоксициллин, выпускаемый ООО «Барнаулский завод медицинских препаратов», в сравнении с амоксициллином «Nemofarm» (Сербия).

Острую токсичность изучали на мышах, субхроническую – на белых крысах-самцах. Состояние животных оценивали по интегральным параметрам, показателям периферической крови и биохимических анализов сыворотки крови, морфологическим данным исследования внутренних органов. Обработку полученных результатов проводили с использованием программы «STATISTICA 10.0».

Результаты. Исследование острой токсичности не выявило разницы между российским амоксициллином и препаратом сравнения, средняя смертельная доза обоих препаратов превышает 10000 мг/кг, что относит их к малотоксичным веществам.

В субхроническом эксперименте выявлено наличие токсического эффекта на гепатоциты при введении больших доз препарата: увеличена активность АсАТ, АлАТ (более значимо – на 64 % – при использовании импортного образца), повышен общий и конъюгированный билирубин, триглицериды, снижен общий белок в сыворотке крови. В периферической крови отсутствовали значимые изменения. Гистологические исследования не выявили патологических нарушений во всех изучаемых внутренних органах. Очевидно, что выявленные биохимические отклонения не являются необратимыми.

Заключение. Исследования показали, что амоксициллин ООО «Барнаулский завод медицинских препаратов» и препарат фирмы «Nemofarm» являются малотоксичными веществами. Внутривенное введение крысам в дозах, превышающих разовую терапевтическую дозу для человека, не выявило существенных изменений гематологических показателей. Характер изменения биохимических показателей крови свидетельствует о начальных обратимых стадиях функциональных нарушений работы гепатобилиарной системы, которые более явно были выражены при исследовании амоксициллина «Nemofarm».

Ключевые слова: амоксициллин; импортозамещение; токсичность

Gorokhova L.G., Zhukova A.G.Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases,
Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia

COMPARATIVE EVALUATION OF THE COMMON TOXIC PROPERTIES OF THE ANTIBIOTIC AMOXICILLIN OF THE RUSSIAN AND IMPORTED PRODUCTION (EXPERIMENTAL HYGIENIC STUDIES)

Russia is implementing an import substitution program in the pharmaceutical industry, which is especially important against the background of a restrictive policy towards the Russian Federation. Amoxicillin is one of the most popular antibiotics; it is represented on the market by both original and generic drugs. At the same time, the safety issues of produced substances for humans, regardless of the manufacturer's company, are vitally important, since the health of the population depends on their intake.

The purpose of the investigation was to study the common toxic properties of domestically produced amoxicillin in comparison with the drug manufactured abroad.

Materials and methods. Amoxicillin produced by Barnaul Plant of Medical Preparations LLC was investigated in comparison with the «Hemofarm» amoxicillin (Serbia).

Acute toxicity was studied in mice, sub-chronic toxicity was investigated in white male rats. The state of the animals was assessed by integral parameters, indices of peripheral blood and biochemical blood serum analyses, morphological data of the study of internal organs. The results were processed using the program «STATISTICA 10.0».

Results. The acute toxicity study did not reveal a difference between the Russian amoxicillin and the comparison drug, the median lethal dose of both drugs exceeded 10,000 mg/kg, which classifies them as low-toxic substances.

In a sub-chronic experiment, the presence of a toxic effect on hepatocytes was revealed when large doses of the drug were administered: the activity of AsAT, AlAT was increased (more significantly – by 64 % - when using an imported sample), total and conjugated bilirubin, triglycerides were raised, total serum protein was decreased. There were no significant changes in peripheral blood. Histological studies did not reveal pathological disorders in all the studied internal organs. It is obvious that the identified biochemical abnormalities are not irreversible.

Conclusion. The studies have shown that amoxicillin of Barnaul Plant of Medical Preparations LLC and the drug of the «Hemofarm» Company are low-toxic substances. Intra-gastric administration to rats in doses exceeding a single therapeutic dose for humans did not reveal significant changes in hematological parameters. The nature of the changes in blood biochemical parameters indicates the initial reversible stages of functional disorders of the hepatobiliary system, which were more clearly expressed in the study of the «Hemofarm» amoxicillin.

Key words: amoxicillin; import substitution; toxicity

Лекарственное обеспечение населения России относится к важным показателям социальной защиты и является одним из индикаторов благосостояния. Фармацевтическая отрасль является важнейшей составляющей стратегии национальной и политической безопасности государства, а также одним из высокодоходных и быстро развивающихся сегментов отечественной экономики [1]. В этой связи, начиная с 2009 года, в России реализуется ряд государственных программ, направленных на модернизацию фармацевтической отрасли и переход на инновационный путь развития, что особенно актуально на фоне ограничительной политики различных государств в отношении Российской Федерации [2].

Для фармацевтической отрасли импортозамещение подразумевает замену импортных медикаментозных препаратов на продукцию аналогичных отечественных средств, равноценных по качеству и стоимости. Это определяет, наряду с экономической безопасностью, качественным здравоохранением, стабильным демографическим положением, инновационное развитие нашего государства [3].

Среди большого спектра лекарственных средств особую группу представляют антибиотики [4]. В связи с серьезными проблемами в лечении микробных и вирусных инфекций, опухолевых заболеваний, потребность в антибиотиках чрезвычайно велика. Амоксициллин – пероральный антибиотик группы аминопенициллинов. Спектр антимикробной активности, фармакокинетические особенности и профиль безопасности амоксициллина, состояние антибиотикорезистентности основных возбудителей бактериальных инфекций, а также длительный опыт применения терапевтами, пульмонологами, оториноларингологами, педиатрами и наличие удобных лекарственных форм препарата, в т.ч. для детей, определяют целесообразность его использования как препарата выбора при лечении многих внебольничных инфекций респираторного тракта, мочеполовой системы [5, 6].

Амоксициллин обладает существенными преимуществами по сравнению с рядом других пеницилли-

нов. Так, биодоступность амоксициллина достигает 70-80 %, тогда как для феноксиметилпенициллина этот важнейший фармакокинетический показатель составляет 50 %, а для ампициллина – всего 40 %. Степень связывания с белками плазмы для амоксициллина, наоборот, минимальная и составляет 17 % (феноксиметилпенициллин – 80 %, ампициллин – 22 %). Высокая биодоступность и низкая степень связывания с белками плазмы обеспечивают высокую концентрацию амоксициллина в тканях при пероральном приеме, что позволяет достичь эрадикации возбудителя и избежать развития нежелательных побочных явлений. Важным преимуществом амоксициллина является независимость всасывания из желудочно-кишечного тракта от приема пищи [7, 8]. На фармацевтическом рынке амоксициллин представлен как препаратом в оригинальной лекарственной форме «Флемоксин Солютаб», так и генерическими препаратами.

Учитывая высокую эффективность препарата, в настоящее время в России организовано производство отечественного препарата и разработана экономически целесообразная технология его получения. При этом вопросы безопасности лекарственных препаратов, независимо от фирмы-производителя, являются жизненно важными, так как от их потребления зависит здоровье населения.

Цель исследования – изучить общетоксические свойства амоксициллина отечественного производства в сравнении с препаратом, выпускаемым за рубежом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Амоксициллин – полусинтетический антибиотик из группы пенициллинов. Обладает широким спектром действия, активен в отношении аэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Ингибирует полимеразу пептидогликана и транспептидазу, препятствует образованию пептидных связей и нарушает поздние этапы синтеза клеточной стенки делящегося микроорганизма, что приводит к

снижению осмотической устойчивости бактериальной клетки и вызывает ее лизис [9]. Амоксициллин обладает высокой биодоступностью и быстро всасывается, легко проникая через клеточные мембраны. Препарат легко распределяется в тканях, высокие концентрации, превышающие сывороточные в десятки раз, создаются в желчи и моче [10]. Амоксициллин, как и другие препараты пенициллинового ряда, обладает самой низкой токсичностью в ряду антибиотиков [11].

Среди побочных свойств амоксициллина крайне редко отмечаются нарушения со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия [12].

Для исследования были использованы капсулы амоксициллина по 250 и 500 мг, выпускаемые ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов». Препаратом сравнения служили капсулы амоксициллина по 250 мг фирмы «Nemofarm» (Сербия), зарегистрированные в России. Все препараты содержали амоксициллин в форме тригидрата.

Изучение острой токсичности проводили на нелинейных, клинически здоровых мышах массой 20-22 г, субхроническую токсичность исследовали на белых крысах-самцах линии Wistar. Все животные были получены из питомника ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор».

Животные содержались и выводились из эксперимента в соответствии с требованиями Приказа МЗ РФ «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (№ 199н от 01.04.2016), а также Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 1996). Процедуры изучения токсических характеристик вещества соответствовали методическим указаниям «МУ 2163-80».

Для определения острой токсичности содержимое капсул измельчали в фарфоровой ступке и вводили животным опытных групп внутрижелудочно в виде суспензии на 1 % крахмальном геле в дозах от 1000 до 10000 мг/кг. Контрольные животные получали аналогичные дозы крахмального геля. Наблюдение за мышами осуществляли в течение 2 недель. Степень токсичности оценивали на основании клинических признаков интоксикации и количества погибших животных. Параметры острой токсичности устанавливали по методу пробит-анализа по Литчфилду и Уилкоксоу в интерпретации М.Л. Беленького [13].

Для изучения параметров субхронической токсичности были сформированы 4 рандомизированные группы животных:

- 0 группа – контрольная, с внутрижелудочным введением 1 % крахмального геля;

- 1 группа – амоксициллин в дозе 250 мг/кг в виде суспензии на 1 % крахмальном геле внутрижелудочно 5 дней в неделю (ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов»);

- 2 группа – амоксициллин в дозе 500 мг/кг в виде суспензии на 1 % крахмальном геле внутриже-

лудочно 5 дней в неделю (ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов»);

- 3 группа – амоксициллин в дозе 500 мг/кг в виде суспензии на 1 % крахмальном геле внутрижелудочно 5 дней в неделю («Nemofarm»).

Выбранные дозы 250 и 500 мг/кг являлись приблизительно в 70 и 140 раз превышающими разовую терапевтическую дозу для человека.

Степень и характер воздействия вещества на общее состояние животных оценивали по динамике массы тела, базальной температуре, которую измеряли электротермометром ТПЭМ-1. В конце опыта снимались показатели ЭКГ во втором стандартном отведении.

Забор крови осуществляли у крыс из хвостовой вены через 2 недели эксперимента. Состояние системы крови оценивали согласно общепринятым клиническим параметрам периферической крови: количеству эритроцитов и лейкоцитов, уровню гемоглобина, скорости оседания эритроцитов (СОЭ). Для определения содержания гемоглобина использовали стандартный цианметгемоглобиновый фотометрический метод [14]. Подсчет количества эритроцитов и лейкоцитов проводили пробирочным методом в камере Горяева. Число эритроцитов и лейкоцитов рассчитывали по стандартным формулам [15].

Стандартными методами определялись активность аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы, α -амилазы; концентрация общего белка, холестерина, триглицеридов, глюкозы, мочевины, общего и конъюгированного билирубина.

Гистоморфологическим исследованиям подвергались следующие органы экспериментальных животных: мозг, легкие, печень, селезенка, сердце, почки, желудок, щитовидная и поджелудочная железы, семенники, надпочечники, тонкий и толстый кишечник. Вычисляли коэффициент массы органов. После фиксации и гистологической проводки на аппарате АПП-1, из залитых парафином образцов на ротационном микротоме МЗП-01 готовили срезы толщиной 5-7 мкм. Освобожденные от парафина срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону для выявления эластических и коллагеновых волокон. Препараты изучали методом световой микроскопии на «Nikon Eclipse E 200», передача цифрового изображения велась на монитор и обрабатывалась в программе «BioVision 4.0».

Статистический анализ результатов эксперимента осуществляли с помощью программы «STATISTICA Base for Windows v.10 Russian». Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эксперимент по определению острой токсичности амоксициллина в течение 14 дней не вызывал видимых явлений интоксикации и гибели животных всех опытных групп. Внешний вид и поведение животных опытных групп соответствовали норме и не

отличались от состояния интактных мышей. Значение средней смертельной дозы (ЛД₅₀) для капсул амоксициллина российского производства, как и для препарата сравнения, превышает 10000 мг/кг. Дальнейшее увеличение доз было нецелесообразно по физиологическим параметрам вводимого объема вещества.

В процессе субхронического эксперимента изменений в поведении, потреблении корма и воды, состоянии шерстного покрова и слизистых оболочек не наблюдалось. Масса тела и ректальная температура животных опытных групп достоверно не отличалась от контроля, не изменялись параметры двигательной активности и ЭКГ.

Внутрижелудочное поступление амоксициллина сравниваемых производителей не вызывало достоверных изменений периферической крови, все колебания показателей находились в одинаковых пределах и не выходили за границы допустимых физиологических значений (табл.) [16, 17].

Таблица
Влияние поступления в организм амоксициллина в течение 2 недель на функциональное состояние и показатели крови экспериментальных животных, М ± m
Table
Effect of amoxicillin intake within 2 weeks on the functional state and blood parameters of experimental animals, M ± m

Показатель	Группа животных	Результаты обследования
<i>Интегральные показатели</i>		
Масса тела, г	1 группа	227,28 ± 9,3
	2 группа	260,6 ± 6,0
	3 группа	231,0 ± 11,9
	Контроль	236,2 ± 10,8
Температура тела, °С	1 группа	37,8 ± 0,1
	2 группа	37,8 ± 0,1
	3 группа	37,8 ± 0,1
	Контроль	37,9 ± 0,1
<i>Показатели периферической крови</i>		
Гемоглобин, г/л	1 группа	126,8 ± 2,8
	2 группа	129,1 ± 2,2
	3 группа	129,8 ± 2,0
	Контроль	132,2 ± 1,8
Эритроциты, 10 ¹² /л	1 группа	5,9 ± 0,1
	2 группа	5,8 ± 0,1
	3 группа	5,8 ± 0,1
	Контроль	5,9 ± 0,1
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	1 группа	9,4 ± 0,4
	2 группа	9,6 ± 0,3
	3 группа	10,0 ± 0,4
	Контроль	9,7 ± 0,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	1 группа	294,0 ± 7,4
	2 группа	292,4 ± 9,5
	3 группа	296,4 ± 10,3
	Контроль	304,5 ± 6,8
Скорость оседания эритроцитов, мм/час	1 группа	2,8 ± 0,3
	2 группа	2,8 ± 0,3
	3 группа	3,1 ± 0,4
	Контроль	3,3 ± 0,4

<i>Биохимические показатели сыворотки крови</i>		
Активность АсАТ, ммоль/(ч·л)	1 группа	1,70 ± 0,08*
	2 группа	1,68 ± 0,10
	3 группа	1,73 ± 0,10*
	Контроль	1,49 ± 0,05
Активность АлАТ, ммоль/(ч·л)	1 группа	0,62 ± 0,06
	2 группа	0,94 ± 0,13
	3 группа	1,13 ± 0,11*
	Контроль	0,69 ± 0,08
Активность щелочной фосфатазы, Е/л	1 группа	316,0 ± 12,9
	2 группа	321,6 ± 18,0
	3 группа	347,4 ± 21,3
	Контроль	302,1 ± 12,6
Активность α-амилазы, ед. акт./мл	1 группа	249,0 ± 7,9
	2 группа	244,1 ± 7,2
	3 группа	240,4 ± 2,9
	Контроль	252,0 ± 5,9
Общий белок, г/л	1 группа	61,8 ± 1,47
	2 группа	59,9 ± 0,69
	3 группа	57,1 ± 0,94*
	Контроль	61,4 ± 1,10
Общий холестерин, ммоль/л	1 группа	2,6 ± 0,09
	2 группа	2,4 ± 0,17
	3 группа	2,3 ± 0,13
	Контроль	2,3 ± 0,07
Триглицериды, ммоль/л	1 группа	1,05 ± 0,14*
	2 группа	0,70 ± 0,09*
	3 группа	0,60 ± 0,03*
	Контроль	0,45 ± 0,02
Глюкоза, ммоль/л	1 группа	6,5 ± 0,28
	2 группа	6,7 ± 0,35
	3 группа	6,6 ± 0,21
	Контроль	6,5 ± 0,31
Билирубин общий, мкмоль/л	1 группа	8,1 ± 0,92
	2 группа	10,2 ± 2,36
	3 группа	10,6 ± 1,69
	Контроль	6,7 ± 1,03
Билирубин конъюгированный, мкмоль/л	1 группа	4,9 ± 0,85
	2 группа	6,8 ± 1,24*
	3 группа	9,3 ± 2,07*
	Контроль	3,5 ± 0,61
Мочевина, ммоль/л	1 группа	5,6 ± 0,18*
	2 группа	5,0 ± 0,12*
	3 группа	4,9 ± 0,09*
	Контроль	4,4 ± 0,09

Примечание: * – значимое различие по сравнению с животными контрольной группы (при $p \leq 0,05$).

Note: * – significant difference compared to the animals of the control group (at $p \leq 0.05$).

При анализе базовых биохимических показателей животных, получавших амоксициллин per os, не выявлено существенных изменений, тем не менее данные свидетельствуют об умеренной гепатотоксичности всех образцов препарата, как в дозе 250 мг/кг, так и в дозе 500 мг/кг. Отмечено увеличение содержания общего и конъюгированного билирубина, триглицеридов при поступлении препарата обеих фирм. Наблюдалось повышение активности аспаргатами-нотрансферазы и щелочной фосфатазы, что согласуется с данными современной литературы [18-20].

Характер изменений в биохимическом профиле животных, затравленных амоксициллином российского производства, в целом был аналогичен показателям при введении сербского препарата. Отличия, характеризующие российский препарат как более целесообразный для применения, отмечены при анализе активности аланинаминотрансферазы и содержания общего белка в сыворотке крови. Активность АлАТ была повышена при введении больших доз (500 мг/кг) препарата, но при этом степень повышения при исследовании у российского образца была почти в 2 раза ниже, чем у сербского (36 % и 64 % соответственно). Также отмечено снижение уровня общего белка при поступлении в организм больших доз амоксициллина обоих производителей, которое, однако, было незначительным и недостоверным при введении российского препарата (на 3 %) и достоверным – при введении амоксициллина фирмы «Немофарм» (на 8 %).

На гистоморфологическом уровне негативного воздействия у животных всех опытных групп не выявлено. Коэффициенты массы тканей внутренних органов животных не имели различий между группами.

Строение печени не нарушено, гепатоциты нормального строения и размера. В почках число, размеры и форма клубочков аналогичны у животных всех групп, признаков дистрофии не обнаружено. Эпителий секреторных отделов канальцев без видимых изменений, просветы канальцев свободны. При исследовании сердечной мышцы дисфункции миоцитов не обнаружено. Также не обнаружено различий в микроскопическом состоянии тканей легких, селезенки, тимуса, поджелудочной и щитовидной желез, семенников.

ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении острой токсичности амоксициллина не выявлено разницы между капсулами амоксициллина российского производства и препаратом сравнения, ЛД₅₀ обоих препаратов превышает 10000 мг/кг. Полученные результаты полностью соответствовали литературным данным, согласно которым амоксициллин относится к малотоксичным препаратам [21].

Амоксициллин разных производителей при поступлении в организм экспериментальных животных в условиях субхронического внутрижелудочного введения оказывал сходное действие и вызывал однотипный характер изменений функционального состояния и биохимических показателей сыворотки крови.

Широко распространенным тестом, позволяющим выявить начальные этапы холестатического действия любого ксенобиотика, является измерение активности щелочной фосфатазы в крови [22]. У крыс, получавших препарат как в дозе 250 мг/кг, так и в дозе 500 мг/кг, не выявлено достоверного повышения активности фермента в сыворотке.

Гиперамилаземия, по мнению многих исследователей, это «лабораторный признак, который в боль-

шинстве случаев служит маркером воспалительных процессов заболеваний поджелудочной железы» [23, 24]. Неизменный уровень активности α -амилазы может служить признаком отсутствия токсического влияния исследуемых образцов препарата на железу.

АлАТ и АсАТ в организме обеспечивают катализ реакции трансаминирования и в медицинской практике в основном используются как маркеры патологических изменений печени и сердечно-сосудистой системы [25]. Проведенный эксперимент выявил значимое увеличение активности АсАТ в сыворотке крови: на 13-16 % при введении обоих препаратов. Активность АлАТ была повышена при введении больших доз (500 мг/кг) препарата: на 36 % при исследовании российского образца и на 64 % – сербского. Согласно современным физиологическим представлениям, уровень активности этих ферментов в сыворотке отражает в большей степени «состояние проницаемости клеточных мембран, а не функциональное состояние самого органа» [26]. Асинхронное повышение активности ферментов в сторону АлАТ, вероятнее всего, отражает наличие незначительного токсического эффекта больших доз амоксициллина, превышающих разовую терапевтическую дозу для человека более чем в 140 раз, на гепатоциты.

Начальные стадии проявления метаболической несостоятельности печени подтверждаются также повышением количества билирубина в сыворотке крови. Являясь пигментом желчи, образующимся при распаде гемоглобинсодержащих пигментов, в клинике современных панелей тестов фиброза используется в качестве не прямых маркеров, отражающих функциональное состояние печени [27, 28]. В экспериментальном сравнительном исследовании токсических свойств российского и сербского антибиотика повышение уровня билирубина носило наиболее видимый характер. Общий билирубин достоверно увеличен в сыворотке на 20 % при введении амоксициллина в дозе 250 мг/кг и на 52-58 % при введении обоих препаратов в дозе 500 мг/кг. Повышение уровня конъюгированного билирубина было более значительным: на 40 % при получении крысами дозы 250 мг/кг, на 94 % – при введении амоксициллина российского производства в дозе 500 мг/кг и на 165 % – при использовании сербского препарата. Такое значительное повышение общего и связанного билирубина в сыворотке крови лабораторных животных свидетельствует о нарушении выделительной функции гепатоцитов, что полностью согласуется с данными современных исследований лекарственных поражений печени [29-31].

Известно, что использование различных ксенобиотиков, в том числе и антибактериальных препаратов, часто приводит к выраженным нарушениям липидного состава сыворотки крови, которые заключаются в изменении соотношения липидных фракций, так как синтез и метаболизм липидов в клеточных мембранах очень чувствителен к воздействию токсических факторов, влияющих на орга-

низм [32]. Изучение липидного профиля выявило достоверное увеличение концентрации триглицеридов в сыворотке крови во всех сериях эксперимента.

Общий белок плазмы крови отражает состояние всего белкового пула организма и является важнейшим константным показателем крови, отражающим благополучие метаболического статуса. При развитии токсических явлений пул общего белка в крови снижается, отражая соотношение ана- и катаболических процессов в организме, что очень резко меняется при патологии [33]. В эксперименте отмечено снижение уровня общего белка при поступлении в организм больших доз амоксициллина обоих производителей.

Наряду с общим белком, мочевина является константным показателем благополучия белкового обмена и уровень мочевины строго следует за уровнем общего белка. Выявлено увеличение концентрации мочевины в сыворотке на 10-20 % при субхроническом отравлении организма. Снижение уровня общего белка и повышение концентрации мочевины свидетельствуют о начальных стадиях нарушения белково-синтетической функции печени [34, 35].

Изучение состава периферической крови показало отсутствие значимого влияния амоксициллина на гемопоэз.

Субхроническое поступление в организм амоксициллина разных производителей не приводило к снижению массы тела опытных животных по сравнению с контролем. Не отмечено внешних клинических проявлений интоксикации, изменения ректальной температуры.

Гистологические исследования токсического действия амоксициллина не выявили патологических нарушений во всех изучаемых внутренних органах.

Очевидно, что выявленные биохимические отклонения не являются необратимыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения острой и субхронической токсичности было установлено, что амоксициллин в капсулах, состав которых разработан в ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов», как и препарат сравнения амоксициллин фирмы «Nemofarm»), является малотоксичным препаратом. Антибиотик амоксициллин при введении внутрижелудочно крысам в дозах, приблизительно в 70 и 140 раз превышающих разовую терапевтическую дозу для человека, не оказывал явного токсического влияния на организм экспериментальных животных. Не выявлено существенных изменений биохимических и гематологических показателей, свидетельствующих о необратимых нарушениях функционального состояния под влиянием амоксициллина. Характер изменения показателей активности аланинаминотрансферазы и содержания общего белка, общего и конъюгированного билирубина в сыворотке крови, говорящие о начальных стадиях функциональных нарушений работы гепатобилиарной системы, были наиболее выражены при исследовании сербского образца амоксициллина, и могут характеризовать российский препарат как более целесообразный для применения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Okhvat AS, Smirnova OA. The strategy of import substitution of foreign drugs in the Russian pharmaceutical market. *Russia in the Global World*. 2015; (7): 226-235. Russian (Охват А.С., Смирнова О.А. Реализация стратегии импортозамещения иностранных лекарственных средств на российском фармацевтическом рынке //Россия в глобальном мире. 2015. № 7. С. 226-235.)
- Sapozhnikov DV. Analiz ry`nka obrashheniya lekarstvenny`x sredstv k probleme lokalizacii proizvodstva i importozamesheniya na fone ogranichitel'noj politiki razlichny`x gosudarstv v otnoshenii Rossijskoj Federacii. *Innovacii. Nauka. Obrazovanie*. 2021; (47): 590-597. Russian (Сапожников Д.В. Анализ рынка обращения лекарственных средств к проблеме локализации производства и импортозамещения на фоне ограничительной политики различных государств в отношении Российской Федерации //Инновации. Наука. Образование. 2021. № 47. С. 590-597.)
- Oborin MS. Problems and prospects of import substitution in the pharmaceutical industry. *Bulletin NGIEI*. 2021; (5): 101-110. Russian (Оборин М.С. Проблемы и перспективы импортозамещения в фармацевтической отрасли //Вестник НГИЭИ. 2021. № 5. С. 101-110.) doi: 10.24412/2227-9407-2021-5-101-110
- Iskakova NS, Khismetova ZA, Sarsenbayeva GZh, Sadibekova ZhU, Urazalina ZhM, Nurakhmetova ZhB. Awareness of the population of different countries on the use of antibiotics. Literature review. *Science & Healthcare*. 2021; 23(2): 51-57. Russian (Искакова Н.С., Хисметова З.А., Сарсенбаева Г.Ж., Садиекова Ж.У., Уразалина Ж.М., Нұрахметова Ж.Б. Информированность населения различных стран по вопросам использования антибиотиков. Обзор литературы //Наука и здравоохранение. 2021. Т. 23, № 2. С. 51-57.) doi: 10.34689/SH.2021.23.2.005
- Zharkova LP. Amoxicillin - drug of choice in bacterial infections of ENT organs. *Farmateka*. 2014; (18): 75-79. Russian (Жаркова Л.П. Амоксициллин – препарат выбора при бактериальных инфекциях ЛОР-органов //Фарматека. 2014. № 18. С. 75-79.)
- Zaytseva SV, Zaytseva OV. Current guidelines for the selection of an antibacterial drug in children with community-acquired pneumonia. *Meditsinskiy sovet*. 2022; 16(6): 158-165. Russian (Зайцева С.В., Зайцева О.В. Современные рекомендации по выбору антибактериального препарата у детей с внебольничными пневмониями //Медицинский совет. 2022. Т. 16, № 6. С. 158-165.) doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-6-158-165

7. Zyryanov SK, Belousov YuB, Kamaev AV, Lelishentsev AA. Amoxicillin preparations: how to make the right choice? *Lechashhiv vrach*. 2015; (4): 87. Russian. (Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелишенцев А.А. Препараты амоксициллина: как сделать правильный выбор? //Лечащий врач. 2015. № 4. С. 87.)
8. Gorbacheva AYu, Maksimov ML. Use of amoxicillin/sulbactam/trifamox in acute bacterial sinusitis. *Chief Medical Officer*. 2022; (7): 14-16. Russian (Горбачева А.Ю., Максимов М.Л. Применение амоксициллина/сульбактама/трифамокса при острых бактериальных синуситах //Главврач. 2022. № 7. С. 14-16. doi: 10.33920/med-03-2207-03
9. Mashchenko ZE, Maslova EV, Mizina PG, Gerasimov YL, Shatalaev IF, Purygin PP. Study of ampicillin toxicity to *Daphnia magna* crustaceans and activated silt community. *Toxicological Review*. 2018; (1): 30-34. Russian (Мащенко З.Е., Маслова Е.В., Мизина П.Г., Герасимов Ю.Л., Шаталаев И.Ф., Пурьгин П.П. Исследование токсичности ампициллина для рачков *Daphnia magna* и сообщество активного ила //Токсикологический вестник. 2018. № 1. С. 30-34.) doi: 10.36946/0869-7922-2018-1-30-34
10. Yakovlev SV, Yakovlev VP. Beta-lactam antibiotics. *Consilium Medicum*. 2006; 8(1): 4-16. Russian (Яковлев С.В., Яковлев В.П. Бета-лактамы //Consilium Medicum. 2006. Т. 8, № 1. С. 4-16.)
11. Gavrikov AV, Chukina SI, Koveshnikova EI, Avchuk SI, Dolgova GV, Novik TS. The study of acute toxicity Amoksimag. *Veterinary Medicine*. 2015; (5): 52-54. Russian (Гавриков А.В., Чукина С.И., Ковешникова Е.И., Авчук С.И., Долгова Г.В., Новик Т.С. Исследование острой токсичности препарата Амоксимаг® //Ветеринария. 2015. № 5. С. 52-54.)
12. Solodukhina OA, Verlan NV, Kochkina EO, Rozhkova NU. Monitoring of antibacterial drug safety in clinical practice. *Proceedings of Universities. Applied Chemistry and Biotechnology*. 2018; 8(2): 116-123. Russian (Солодухина О.А., Верлан Н.В., Кочкина Е.О., Рожкова Н.Ю. Данные мониторинга безопасности антибактериальных препаратов в клинической практике //Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2018. Т. 8, № 2. С. 116-123. doi: 10.21285/2227-2925-2018-8-2-117-124
13. Belen'kiy ML. Elements of quantitative assessment of the pharmacological effect. Riga: Publishing House of the Academy of Sciences of the Latvian SSR, 1959. 115 p. Russian (Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Рига: Изд-во Акад. наук Латв. ССР, 1959. 115 с.)
14. Chechetkin AV, Kas'yanov DA, Golovanova IS, Grishina GV, Kiryanova GV, Potihonova NA, et al. Compliance analysis of hematological research methods for the quality control of red blood cell components. *Transfusiology*. 2019; 20(3): 181-192. Russian (Чечеткин А.В., Касьянов А.Д., Голованова И.С., Гришина Г.В., Кирьянова Г.Ю., Потихонова Н.А., и др. Анализ соответствия гематологических методов исследования при контроле качества эритроцитсодержащих компонентов крови //Трансфузиология. 2019. Т. 20, № 3. С. 181-192.)
15. Lugovskaya SA, Morozova VT, Pochtar ME, Dolgov VV. Laboratory hematology. M.: Unimed-press, 2002. 120 p. Russian (Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е., Долгов В.В. Лабораторная гематология. М.: Юнимед-пресс, 2002. 120 с.)
16. Makarov VG, Makarova MN, eds. Handbook. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals. St. Petersburg: LEMA, 2013. 116 p. Russian (Макаров В.Г., Макарова М.Н., ред. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с.)
17. Ryagin SN, Slyusar OI, Kachalov KS, Lyubeznaya VV, Bortyash MV. Nekotory'e rezul'taty issledovaniya pokazatelej perifericheskoj krovi krolikov i kry's v doklinicheskix ispy'taniyax lekarstvenny'x preparatov. *Vestnik nauchnykh konferentsiy*. 2018; (9-1): 102-104. Russian (Рягин С.Н., Слюсар О.И., Качалов К.С., Любезная В.В., Бортыаш М.В. Некоторые результаты исследования показателей периферической крови кроликов и крыс в доклинических испытаниях лекарственных препаратов //Вестник научных конференций. 2018. № 9-1. С. 102-104.)
18. Andreev DN, Mayev IV, Samsonov AA, Lobanova EG, Partsvania-Vinogradova EV. Safety of eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: systematization of literature data. *Farmateka*. 2017; (13): 71-79. Russian (Андреев Д.Н., Маев И.В., Самсонов А.А., Лобанова Е.Г., Парцвания-Виноградова Е.В. Безопасность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: систематизация литературных данных //Фарматека. 2017. № 13. С. 71-79.)
19. Khokhlov AL, ed. Drug safety: from pre-clinic to clinic. Moscow-Yaroslavl: Avers Plus, 2018. 275 p. Russian (Хохлов А.Л., ред. Безопасность лекарств: от доклиники к клинике. Москва-Ярославль: Аверс Плюс, 2018. 275 с.)
20. Ostroumova OD, Borisova EV, Piksina GF, Pavleeva EE. Drug-induced liver injuries in practice of primary care physician (review of clinical recommendations). *Medical alphabet*. 2020; (21): 58-68. Russian (Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Пиксина Г.Ф., Павлеева Е.Е. Лекарственные поражения печени в практике врача первичного звена (обзор клинических рекомендаций) //Медицинский алфавит. 2020. № 21. С. 58-68.) doi: 10.33667/2078-5631-2020-21-58-68
21. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 33613, Amoxicillin. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amoxicillin> Accessed October 9, 2024.
22. Lazebnik LB, Golovanova EV, Hlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OI, Bakulin IG, et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 174 (2): 29-54. Russian (Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Хлынова О.В., Алексеенко С.А., Арямкина О.Л., Бакулин И.Г., и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020. Т. 174, № 2. С. 29-54.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54
23. Kozlova IV, Tikhonova TA. The many faces of hyperamilasemia: clinical observations. *Farmateka*. 2021; 28 (2): 120-123. Russian (Козлова И.В., Тихонова Т.А. Многоликая гиперамилаземия: клинические наблюдения //Фарматека. 2021. Т. 28, № 2. С. 120-123.) doi: 10.18565/pharmateca.2021.2.120-123
24. Cheremisina KA, Yakovleva EG, Baraboshkina AV, Agletdinov EF. Validation of determination of human α -amylase activity for patients with pancreatic diseases. *Siberian Scientific Medical Journal*. 2021; 41 (4): 79-85. Russian (Черемисина К.А.,

- Яковлева Г.Е., Барабошкина А.В., Аглетдинов Э.Ф. Результаты валидации нового метода определения активности α -амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы //Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41, № 4. С. 79-85.) doi: 10.18699/SSMJ20210411
25. Sheenkova MV, Rushkevich OP, Yatsyna IV. Features of metabolic pathology of the liver under the influence of industrial aerosols. *Hygiene and Sanitation*. 2021; 100(9): 943-946. Russian (Шеенкова М.В., Рушкевич О.П., Яцына И.В. Особенности метаболической патологии печени в условиях воздействия промышленных аэрозолей //Гигиена и санитария. 2021. Т. 100, № 9. С. 943-946.) doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-943-946
 26. Gorokhova LG, Martynova NA, Kolova EP. On hygienic regulation of benzodiazepines. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2016; (5): 32-35. Russian (Горохова Л.Г., Мартынова Н.А., Колова Е.П. К вопросу о гигиеническом нормировании лекарственных препаратов бензодиазепинового ряда //Медицина труда и промышленная экология. 2016. № 5. С. 32-35.)
 27. Bekhter AA, Alekseenko IB, Fertikova NS. Changes in transaminase and bilirubin values in chronic hepatitis C. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2022; (85-89): 7-10. Russian (Бехтер А.А., Алексеенко И.Б., Фертикова Н.С. Изменение значений трансаминаз и билирубина при хроническом гепатите С //Тенденции развития науки и образования. 2022. № 85-89. С. 7-10.) doi: 10.18411/trnio-05-2022-379
 28. Drapkina OM, Kravchenko AYa, Budnevsky AV, Kontsevaya AV, Ryaskina MS, Chernik TA. Bilirubin and cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(9): 116-121. Russian (Драпкина О.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Концевая А.В., Ряскина М.С., Черник Т.А. Билирубин и сердечно-сосудистый риск //Российский кардиологический журнал. 2021. Т. 26, № 9. С. 116-121.) doi: 10.15829/1560-4071-2021-4511
 29. Barauniova KA, Stolyarova TA, Brashko ON, Portyanko AS, Karzhaneuskaya NG, Gorgun JV. Case report: Chronic liver injury due to amoxicillin-clavulanate and ibuprofen. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (1): 43-47. Russian (Боровнева Е.А., Столярова Т.А., Брашко О.Н., Портянко А.С., Корженевская Н.Г., Горгун Ю.В. Хроническое лекарственное поражение печени, индуцированное приемом амоксициллина клавуланата и ибупрофена (случай из клинической практики) //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018. № 1. С. 43-47.)
 30. Bueverov AO, Bueverova EL. The evolution of ideas about medicinal liver damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; (3): 89-96. Russian (Буеверов А.О., Буеверова Е.Л. Эволюция представлений о лекарственных поражениях печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019. № 3. С. 89-96.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-89-96
 31. Ostroumova OD, Pereverzev AP, Pavleeva EE, Romanovsky RR. Antibiotic associated drug induced liver damage with cholestasis: actualization of problem in COVID 19 era. *Medical alphabet*. 2021; (1): 31-43. Russian (Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е., Романовский Р.Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19 //Медицинский алфавит. 2021. № 1. С. 31-43.) doi: 10.33667/2078-5631-2021-1-31-43
 32. Korolev VA, Medvedeva OA, Bobyntseva OV, Ageychenko AV. Changes in lipid composition of cell membranes in terms of antibiotic therapy and emoxipin correction. *Nauchnyye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2015; (16): 180-184. Russian (Королев В.А., Медведева О.А., Бобынцева О.В., Агейченко А.В. Изменение показателей липидного состава клеточных мембран в условиях антибактериальной терапии и коррекции эмоксипином //Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2015. № 16. С. 180-184.)
 33. Roslyy IM, Vodolazhskaya MG. Rules for reading biochemical analysis: A doctor's guide. М.: МИА, 2020. 112 p. Russian (Рослый И.М., Водолажская М.Г. Правила чтения биохимического анализа: Рук. для врача. М.: МИА, 2020. 112 с.)
 34. Timasheva GV, Repina EF, Karimov DO, Smolyankin DA, Khusnutdinova NY, Baigildin SS. Experimental estimation of the efficiency of oxymethyluracil in acute toxic liver damage. *Occupational medicine and human ecology*. 2020; (4): 79-86. Russian (Тимашева Г.В., Репина Э.Ф., Каримов Д.О., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С. Экспериментальная оценка эффективности применения оксиметилурацила при остром токсическом поражении печени //Медицина труда и экология человека. 2020. № 4. С. 79-86.) doi: 10.24412/2411-3794-2020-10411
 35. Khairullin RU, Vadamshina GG, Aslayev AN, Bakirov AB. Some biochemical indicators of the liver protein synthetic function in petrochemical workers. *Occupational medicine and human ecology*. 2015; (4): 228-237. Russian (Хайруллин Р.У., Бадамшина Г.Г., Аслаев А.Н., Бакиров А.Б. Некоторые биохимические показатели белково-синтетической функции печени у работников нефтехимического производства //Медицина труда и экология человека. 2015. № 4. С. 228-237.)

Сведения об авторе:

ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППЗ; доцент кафедры естественнонаучных дисциплин, КГПИ ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Information about author:

GOROKHOVA Larisa Gennadyevna, candidate of biological sciences, docent, leading researcher of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; docent of the natural sciences sub-department, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ponomarikova@mail.ru

Сведения об авторе:

ЖУКОВА Анна Геннадьевна, доктор биол. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических и экспериментальных исследований, ФГБНУ НИИ КППГЗ; зав. кафедрой естественнонаучных дисциплин, КГПИ ФГБОУ ВО КемГУ, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: nyura_g@mail.ru

Information about author:

ZHUKOVA Anna Gennadyevna, doctor of biological sciences, docent, head of the molecular-genetic and experimental study laboratory, Research Institute for Complex Problems of Hygiene and Occupational Diseases; head of the natural sciences sub-department, Kuzbass Humanitarian and Pedagogical Institute of the Kemerovo State University, Novokuznetsk, Russia. E-mail: nyura_g@mail.ru

Корреспонденцию адресовать: ГОРОХОВА Лариса Геннадьевна, 654041, г. Новокузнецк, ул. Кузцова, д. 23, ФГБНУ НИИ КППГЗ.

Тел: 8 (3843) 79-69-79 E-mail: ponomarikova@mail.ru