

6. Михеева А. И., Богодарова И. А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 441-442

7. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиціальний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.

8. Ратнер М. Я., Серов В. В., Томила Н. А. Ренальные дисфункции. — М.: Медицина, 1977. — 296 с.

9. Рябов С. И., Наточин Ю. В., Бондаренко Б. Б. Диагностика болезней почек. — Л.: Медицина, 1979. — 256 с.

10. Хухлина О. С. Зміни показників сполучної тканини у хворих на стеатогепатит алкогольного та неалкогольного генезу та їх корекція глутаргіном // Лікар. справа. — 2004. — № 7. — С. 25-28.

11. Шюк О. Функциональное исследование почек. — Прага: Авиценум, 1981. — 463 с.

12. Severe, irreversible renal failure after ifosfamide treatment. A clinicopathologic report of two patients / J. S. Berns, A. Haghghat, A. Staddon et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76, N 3. — P. 497-500.

13. Ifosfamide nephrotoxicity: limited influence of metabolism and mode of administration during repeated therapy in paediatrics / A. V. Boddy, M. English, A. D. Pearson et al. // Eur. J. Cancer. — 1996. — Vol. 32A, N 7. — P. 1179-1184.

14. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity / C. Bokemeyer, L. M. Fels, T. Dunn et al. // Br. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74, N 12. — P. 2036-2041.

15. Aquaporins in the Kidney: From Molecules to Medicine / S. Nielsen, J. Frøkiær, D. Marples et al. // Physiol.

Rev. — 2002. — Vol. 82, N 1. — P. 205-244.

16. Nissim I., Weinberg J. M. Glycine attenuates Fanconi syndrome induced by maleate or ifosfamide in rats // Kidney Int. — 1996. — Vol. 49, N 3. — P. 684-695.

17. Progressive glomerular toxicity of ifosfamide in children / V. K. Prasad, I. J. Lewis, S. R. Aparicio et al. // Med. Pediatr. Oncol. — 1996. — Vol. 27, N 3. — P. 149-155.

18. Reilly R. F., Ellison D. H. Mammalian Distal Tubule: Physiology, Pathophysiology, and Molecular Anatomy // Physiol. Rev. — 2000. — Vol. 80, N 1. — P. 277-313.

19. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction / R. Rossi, A. Godde, A. Kleinebrand et al. // Ren. Fail. — 1995. — Vol. 17, N 5. — P. 551-557.

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1

О. В. Кузнєцова

## ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕСНИ І L-КАРНІТИНУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ПРОТИПУХЛИННИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Одеський державний медичний університет

Однією з особливостей застосування різних Протоколів із лікування онкологічних хворих є розвиток побічних ефектів, які знижують ефективність протипухлинної терапії [1–3]. Наводяться дані про розвиток небажаних ефектів із боку соматичної та вегетативної нервової систем, систем крові, травлення, кровообігу й інших систем організму, нейропсихічних розладів і когнітивних порушень у пацієнтів, які отримували лікування паклітакселом (таксоллом) і препаратами платини як у режимах монотерапії, так і в комбінаціях з іншими протипухлинними пре-

паратами [4; 5]. Нами було показано розвиток нейротоксичності за експериментальних умов при застосуванні протипухлинних препаратів таксоллу, цисплатини та вінкристину, що проявлялося формуванням у тварин поведінкових, рухових та електрофізіологічних порушень [6].

Для ефективного проведення тривалих курсів протипухлинного лікування та хіміотерапії, а також для запобігання розвитку побічних ефектів і пошуку нових режимів та схем протипухлинного лікування ми провели низку експериментальних досліджень із суміс-

ним введенням таксоллу, цисплатини та вінкристину з препаратом месна, який має уропротективні властивості, а також L-карнітином, якому притаманні нейропротекторні ефекти [7–9].

**Метою** даної роботи є дослідження впливу месни та L-карнітину на прояви нейротоксичності, індуковані за експериментальних умов таксоллом, цисплатиною та вінкристином.

### Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані за умов хронічного експерименту на 220



щурах лінії Вістар. Тваринам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах із природною 12-годинною зміною світла та темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням правил, які передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Щурам внутрішньоочеревинно (в/очер) вводили таксол (Т): "Bristol Arzneimittel GmbH", Німеччина, 2,5 і 5,0 мг/кг; цисплатину (ЦП): "Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,5 і 2,0 мг/кг; вінкristину сульфат (ВК): "Biosyn Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,0 і 2,0 мг/кг; месну (МН): "ASTA Medica AG", Німеччина, 2,0 г/кг та L-карнітин (L-K): "Sigma", США, 100 мг/кг. При визначенні дози Т, ЦП і ВК виходили з показаних у роботі [6] даних про дозозалежні ефекти формування нейротоксичності в разі введення вказаних препаратів. Таксол вводили у готовій формі 10 діб протягом 3 тиж (з понеділка по п'ятницю по одній ін'єкції на добу), ВК (розчиняли у 0,5%-му розчині метоцелю) та ЦП (розчиняли *ex tempore* в розчині солютолу/пропандіолу у співвідношенні 3:1) — 8 діб протягом 3 тиж (з понеділка по четвер по одній ін'єкції на добу).

Виділяли такі групи спостережень: 1) контрольна група щурів; 2) Т (2,5 мг/кг); 3) Т (5,0 мг/кг); 4) ЦП (1,5 мг/кг); 5) ЦП (2,0 мг/кг); 6) ВК (1,0 мг/кг); 7) ВК (2,0 мг/кг); 8) МН (2,0 г/кг); 9) МН (2,0 г/кг) + Т (2,5 мг/кг); 10) МН (2,0 г/кг) + Т (5,0 мг/кг); 11) МН (2,0 г/кг) + ЦП (1,5 мг/кг); 12) МН (2,0 г/кг) + ЦП (2,0 мг/кг); 13) МН (2,0 г/кг) + ВК (2,5 мг/кг); 14) МН (2,0 г/кг) + ВК (5,0 мг/кг); 15) L-K (100 мг/кг); 16) L-K (100 мг/кг) + Т (2,5 мг/кг); 17) L-K (100 мг/кг) + Т (5,0 мг/кг); 18) L-K (100 мг/кг) + ЦП (1,5 мг/кг); 19) L-K (100 мг/кг) + ЦП (2,0 мг/кг); 20) L-K (100 мг/кг) + ВК (2,5 мг/кг);

21) L-K (100 мг/кг) + ВК (5,0 мг/кг). При сумісному вживанні МН і L-K із Т, ЦП і ВК введення МН і L-K здійснювали за 30 хв до застосування хіміопрепаратів.

Кожна експериментальна група включала по 10 щурів. Контрольними (n=20) були тварини, яким за аналогічних умов вводили метоцель. Результати введення препаратів оцінювали за динамікою відповідних показників на 7-му, 14-ту та 21-шу добу дослідів.

Прояви нейротоксичності оцінювали у щурів за такими показниками: за зміною маси тіла, рівнем моторної активності у «відкритому полі», тесті «обертаючого стрижня» та швидкості проведення збудження (ШПЗ) по нервовому волокну. Докладніше особливості вказаних методик викладено в роботі [6].

Отримані дані обчислювали за допомогою програми статистичного аналізу "Statgraph" із застосуванням тестів ANOVA і Ньюмана — Кулза та Крушкала — Валіса;  $P < 0,05$  обирали як критерій вірогідності.

### Результати дослідження та їх обговорення

Введення Т викликало зменшення кількості пересічених квадратів, починаючи з 7-ї доби дослідів, у середньому на 38–43 % порівняно з відповідними даними у щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ). Величини досліджуваних показників після введення ЦП та ВК при дослідженні на 7-му добу також були суттєво меншими порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ) (табл. 1). При подальшому спостереженні впродовж 14-ї та 21-ї доби зазначена тенденція щодо редукції показників горизонтальної рухової активності у щурів, яким було введено Т, ЦП і ВК, посилювалася ( $P < 0,05$ ). За умов сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК величини досліджуваних показників горизонтальної

рухової активності щурів не зменшувалися, а залишалися на рівні, зафіксованому на 7-му добу дослідів. Відсутність тенденції щодо суттєвого зменшення показників горизонтальної рухової активності була відзначена в групах щурів, яким сумісно вводили L-K із Т, ЦП і ВК (див. табл. 1).

Кількість вертикальних стійок у щурів внаслідок введення їм вказаних протипухлинних препаратів також значно зменшувалася впродовж усього терміну спостереження відповідно до таких даних у щурів контрольної групи ( $P < 0,05$ ). У разі сумісного введення щурам МН із Т, ЦП і ВК та L-K із Т, ЦП і ВК досліджувані показники залишалися на рівні, визначеному на 7-му добу спостереження (табл. 2).

Після введення Т у щурів тривало зниження маси тіла, починаючи з 7-ї доби дослідів, в середньому на 10–15 % порівняно з такими даними до початку дослідів ( $P < 0,05$ ). Досліджувані показники у щурів, яким вводили Т, ЦП і ВК, на 14-й і 21-й добі також були значно нижчими порівняно з відповідними даними до початку дослідів ( $P < 0,05$ ). За умов сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК показники маси тіла щурів, починаючи з 14-ї доби спостереження, не мали суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів, а на 21-й добі ці показники під впливом МН мали тенденцію до збільшення порівняно з відповідними даними у щурів на 14-й добі спостереження (табл. 3). Слід відмітити аналогічну спрямованість ефектів L-K стосовно зміни показників маси тіла щурів при введенні Т, ЦП і ВК.

Отримані дані стосовно зміни м'язового тону у щурів після введення протипухлинних препаратів свідчать, що вже на 7-й добі дослідів щури, яким вводили Т, ЦП та ВК, утримувалися на обертаючому стрижні значно менший час



Таблиця 1

**Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на показники горизонтальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)**

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Горизонтальна рухова активність щурів, M±m, кількість квадратів		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		24,1±1,8	21,9±2,0	20,7±1,8
2. Т	1,25	23,7±2,0	18,8±1,8	14,2±1,9
3. Т	2,5	20,1±2,1	13,1±1,9	10,2±2,1
4. Т	5,0	22,2±1,9	12,8±1,7	10,0±2,0
5. ЦП	1,0	23,3±1,7	18,9±1,9	13,5±1,9
6. ЦП	1,5	22,8±1,8	16,7±1,8	13,1±2,2
7. ЦП	5,0	22,6±2,0	12,4±1,9	10,6±1,8
8. ВК	0,5	25,1±2,0	18,55±2,00	13,6±2,0
9. ВК	1,0	23,7±1,9	14,1±2,1	11,3±1,7
10. ВК	2,0	24,0±1,8	12,1±1,7	10,0±1,7
11. МН		25,0±2,0	22,2±2,2	21,4±1,9
12. МН+Т	2,5	23,0±1,7	17,0±2,1	16,0±2,0
13. МН+Т	5,0	22,0±2,1	16,0±1,9	14,0±2,1
14. МН+ЦП	1,5	20,0±2,0	17,0±1,8	15,0±1,8
15. МН+ЦП	5,0	22,0±1,8	18,0±2,2	13,0±1,7
16. МН+ВК	1,0	24,0±1,9	19,0±1,7	17,0±2,0
17. МН+ВК	2,0	23,0±1,7	16,0±2,0	14,0±1,8
18. L-K		24,4±2,0	23,0±1,9	22,0±2,1
19. L-K+Т	2,5	22,0±2,1	17,0±2,2	16,0±1,7
20. L-K+Т	5,0	23,0±2,0	15,0±1,8	13,0±1,9
21. L-K+ЦП	1,5	21,0±1,9	18,0±1,9	16,0±2,0
22. L-K+ЦП	5,0	22,0±1,9	17,0±1,7	13,0±2,2
23. L-K+ВК	1,0	24,0±2,0	20,0±2,1	18,0±2,1
24. L-K+ВК	2,0	23,0±1,7	16,0±2,0	15,0±1,7

Таблиця 2

**Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на показники вертикальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)**

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Вертикальна рухова активність щурів, M±m, кількість вертикальних стійок		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		4,5±0,4	4,0±0,3	3,5±0,3
2. Т	1,25	4,1±0,5	3,6±0,6	3,0±0,5
3. Т	2,5	4,1±0,7	3,3±0,6	2,5±0,6
4. Т	5,0	4,0±0,3	2,4±0,4	2,0±0,7
5. ЦП	1,0	3,7±0,6	3,8±0,5	3,25±0,60
6. ЦП	1,5	4,2±0,3	3,3±0,3	3,0±0,6
7. ЦП	5,0	3,85±0,60	2,9±0,6	2,55±0,30
8. ВК	0,5	3,7±0,6	2,9±0,5	2,7±0,6
9. ВК	1,0	3,4±0,7	3,1±0,4	2,9±0,5
10. ВК	2,0	3,9±0,4	2,6±0,7	2,6±0,6
11. МН		4,3±0,5	4,0±0,5	3,7±0,3
12. МН+Т	2,5	4,0±0,3	3,6±0,3	3,0±0,5
13. МН+Т	5,0	4,2±0,7	3,1±0,4	2,7±0,4
14. МН+ЦП	1,5	4,2±0,3	3,5±0,4	3,0±0,6
15. МН+ЦП	5,0	4,1±0,6	3,2±0,6	2,6±0,3
16. МН+ВК	1,0	3,5±0,5	3,2±0,5	3,0±0,6
17. МН+ВК	2,0	3,8±0,4	2,9±0,3	2,8±0,4
18. L-K		4,5±0,4	4,1±0,6	3,5±0,7
19. L-K+Т	2,5	4,0±0,7	3,6±0,5	3,0±0,5
20. L-K+Т	5,0	4,0±0,3	3,4±0,4	3,11±0,30
21. L-K+ЦП	1,5	4,1±0,6	3,5±0,7	2,9±0,6
22. L-K+ЦП	5,0	4,0±0,4	3,5±0,5	3,2±0,4
23. L-K+ВК	1,0	3,6±0,5	3,3±0,3	3,1±0,7
24. L-K+ВК	2,0	4,0±0,6	3,1±0,6	3,0±0,5

порівняно з аналогічними даними до початку дослідів ( $P<0,05$ ). Решта спостережень свідчать про значне зниження м'язового тону у щурів після введення їм усіх досліджуваних препаратів у всіх застосованих дозах протягом трьох тижнів. Після сумісного введення МН із Т, ЦП і ВК досліджувані показники у щурів, починаючи з 14-ї доби спостереження, не мали суттєвих розбіжностей з аналогічними даними до початку дослідів. На 21-й добі дослідів показники зміни м'язового тону під впливом МН виявляли тенденцію до збільшення порівняно з відповідними дани-

ми у щурів на 14-й добі спостереження. Таку ж спрямованість мали ефекти L-K стосовно зміни досліджуваних показників у щурів при введенні Т, ЦП і ВК (табл. 4).

Показники ШПЗ у групах щурів, яким вводили Т, ЦП і ВК, були значно меншими, починаючи з 14-ї доби спостереження, порівняно з даними до початку досліджень і зберігалися до 21-ї доби досліджу ( $P<0,05$ ). За умов сумісного введення щурам МН із Т, ЦП і ВК та L-K із Т, ЦП і ВК досліджувані показники ШПЗ мали тенденцію до зростання (табл. 5). Слід відзначити більш виражену ефективність L-K порівняно

з МН стосовно нормалізації показників ШПЗ.

Отже, отримані дані є важливими з точки зору двох основних експериментально-клінічних аспектів. По-перше, ми знову підтвердили показане раніше системне формування нейротоксичності у щурів внаслідок тривалого введення їм протипухлинних препаратів [6]. При цьому нейротоксична дія вказаних препаратів, яка проявляється зменшенням маси тіла щурів, показників м'язового тону, рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву, зменшується:  $T > BK > ЦП$ . По-друге (на нашу думку, це є основним ре-



Таблиця 3

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни маси тіла щурів упродовж експерименту (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Дози препарату, мг/кг	Маса тіла щурів, М±m, г		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		188±10	193±11	195±20
2. Т	1,25	194±15	177±13	170±13
3. Т	2,5	190±12	172±12	166±10
4. Т	5,0	195±13	170±10	165±15
5. ЦП	1,0	199±14	192±10	184±11
6. ЦП	1,5	200±11	192±15	185±12
7. ЦП	5,0	192±10	188±13	180±14
8. ВК	0,5	194±10	178±10	172±10
9. ВК	1,0	196±10	179±11	174±13
10. ВК	2,0	196±13	174±12	170±12
11. МН		190±14	193±13	196±11
12. МН+Т	2,5	191±10	172±10	170±14
13. МН+Т	5,0	195±15	170±10	168±11
14. МН+ЦП	1,5	198±11	191±14	187±12
15. МН+ЦП	5,0	196±14	187±10	181±12
16. МН+ВК	1,0	197±10	181±11	180±10
17. МН+ВК	2,0	196±10	177±14	176±13
18. L-K		189±14	192±13	197±15
19. L-K+Т	2,5	190±13	173±15	171±11
20. L-K+Т	5,0	195±14	169±12	168±15
21. L-K+ЦП	1,5	197±15	190±11	186±12
22. L-K+ЦП	5,0	198±14	187±14	181±14
23. L-K+ВК	1,0	198±12	182±10	181±11
24. L-K+ВК	2,0	197±13	175±13	176±10

Таблиця 4

Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни показників м'язового тонушу щурів у тесті на обертаючому стрижні впродовж експерименту (з 2-ї по 21-шу добу, n=10)

Досліджувані групи	Дози препарату, мг/кг	М'язовий тонус щурів, М±m, М-відповідь		
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу
1. Контроль		37,0±1,7	39,00±1,65	41,0±1,9
2. Т	1,25	37,5±1,8	32,0±1,9	30,0±1,7
3. Т	2,5	36,00±1,65	26,00±1,85	20,00±1,65
4. Т	5,0	35,0±1,9	21,0±1,7	15,0±1,8
5. ЦП	1,0	38,00±1,75	30,0±1,6	27,00±1,75
6. ЦП	1,5	38,3±1,8	31,0±1,8	24,00±1,85
7. ЦП	5,0	36,7±1,6	27,00±1,85	19,0±1,8
8. ВК	0,5	37,4±1,7	32,00±1,75	27,00±1,65
9. ВК	1,0	36,00±1,85	29,0±1,9	22,0±1,9
10. ВК	2,0	37,0±1,9	22,88±1,65	16,0±1,7
11. МН		36,00±1,65	38,00±1,75	39,00±1,85
12. МН+Т	2,5	36,0±1,8	26,0±1,8	25,0±1,6
13. МН+Т	5,0	35,00±1,75	21,00±1,75	20,0±1,8
14. МН+ЦП	1,5	38,00±1,85	30,0±1,7	23,0±1,8
15. МН+ЦП	5,0	37,0±1,6	26,0±1,6	20,00±1,75
16. МН+ВК	1,0	38,0±1,8	30,00±1,85	22,00±1,65
17. МН+ВК	2,0	37,0±1,7	24,00±1,65	18,0±1,7
18. L-K		37,00±1,85	36,0±1,8	37,0±1,9
19. L-K+Т	2,5	35,0±1,8	28,0±1,7	25,0±1,8
20. L-K+Т	5,0	35,00±1,75	23,0±1,8	21,00±1,85
21. L-K+ЦП	1,5	36,0±1,8	31,0±1,9	24,00±1,75
22. L-K+ЦП	5,0	37,00±1,65	27,0±1,8	21,0±1,8
23. L-K+ВК	1,0	36,0±1,7	31,0±1,6	25,0±1,7
24. L-K+ВК	2,0	36,0±1,6	26,0±1,7	21,0±1,6

зультатом проведених експериментальних спостережень), нами показані нейропротекторні властивості двох сполук — МН і L-K — за умов їх сумісного введення зі вказаними протипухлинними препаратами. Нейропротекторні властивості МН і L-K виявлялися запобіганням подальшого зменшення маси тіла щурів, показників м'язового тонушу, рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву, а також наявною тенденцією стосовно відновлення вказаних показників нейротоксичності у щурів. Отримані дані підтверджуються результатами досліджень *in vitro*, які показали інактивацію нейротоксичних ефектів сполук платини за допомогою МН на злоскісних клітинах гліоми

[10]. Аналогічні цьому дані були отримані за клінічних умов: у хворих із IV стадією злоскісної змішаної мюллерівської пухлини яєчників при комбінованому введенні месни з карбоплатиною, іфосфамідом і ЦП суттєво збільшився термін життя [11]. Додаткове введення месни покращило результати лікування іфосфамідом і препаратами платини у хворих із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень [12].

Стосовно іншої сполуки, яка виявляла нейропротекторні властивості за умов проведених спостережень, — L-K, слід вказати, що ці дані також певною мірою узгоджуються з результатами досліджень, у яких L-K виявляв захисну дію в експерименті, захищаючи мітохондрії, видаляючи токсичні ацили з ксенобіотиків [8; 13; 14] та зменшуючи проліферацію ниркових мезангіальних клітин людини і продукцію мезангіального матриксу [15], а також в клінічних умовах у пацієнтів із нейротоксичними ураженнями [16] та з таксол- і цисплатина-спричиненими нейропатіями, що розвинулися у пацієнтів унаслідок тривалого курсу хіміотерапії [9].

Звертає на себе увагу при близна однаковість вираженості нейропротекторних властивостей МН і L-K, окрім дослідів із визначення показників ШПЗ, в яких тенденцію до більш вираженої ефективності виявляв L-K, а також початок їх дії в інтервалі часу між 7-ю

перименті, захищаючи мітохондрії, видаляючи токсичні ацили з ксенобіотиків [8; 13; 14] та зменшуючи проліферацію ниркових мезангіальних клітин людини і продукцію мезангіального матриксу [15], а також в клінічних умовах у пацієнтів із нейротоксичними ураженнями [16] та з таксол- і цисплатина-спричиненими нейропатіями, що розвинулися у пацієнтів унаслідок тривалого курсу хіміотерапії [9].





**Вплив сумісного введення месни та L-карнітину з таксоллом, цисплатиною та вінкристином на динаміку зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів упродовж експерименту (з 2-ї до 21-ї доби, n=10)**

Досліджувані групи	Доза препарату, мг/кг	Швидкість проведення збудження, М±m, м/с			
		До початку лікування	7-ма доба досліджу	14-та доба досліджу	21-ша доба досліджу
1. Контроль, n=20		29,0±1,8	27,0±1,7	28,5±2,1	26,0±1,9
2. Т	2,5	29,5±2,1	27,0±1,9	25,0±1,6	20,0±1,5**
3. Т	5,0	31,0±2,0	25,0±1,7*	20,6±1,8**	17,0±1,7***
4. ЦП	1,5	29,0±2,0	28,2±1,9	24,0±1,7	18,0±1,6***
5. ЦП	5,0	28,5±1,9	27,0±2,1	20,1±1,7**	17,0±1,7***
6. ВК	1,0	30,5±2,0	29,0±1,9	27,0±1,8	24,0±1,6*
7. ВК	2,0	29,5±1,9	25,0±1,6	21,0±1,7*	18,0±1,7**
8. МН		30,0±2,0	28,5±1,7	28,0±1,9	29,0±1,8
9. МН+Т	2,5	29,0±1,9	26,5±2,1	25,0±1,9	25,5±1,7
10. МН+Т	5,0	30,5±2,1	26,0±1,9	24,0±1,6*	25,0±1,9
11. МН+ЦП	1,5	28,5±2,0	27,0±1,9	24,5±1,7	24,0±1,6
12. МН+ЦП	5,0	29,0±1,9	25,0±1,7	23,0±1,6*	24,0±1,7
13. МН+ВК	1,0	29,0±2,0	27,0±1,7	26,0±1,6	25,0±1,5
14. МН+ВК	2,0	28,5±2,0	25,0±1,9	23,0±1,7*	24,0±1,8
15. L-K		31,0±2,1	29,0±2,0	27,1±1,9	28,0±1,9
16. L-K+Т	2,5	28,0±1,9	27,0±2,0	24,1±1,7	26,0±1,7
17. L-K+Т	5,0	30,0±2,1	26,5±1,9	23,1±1,7	25,5±1,8
18. L-K+ЦП	1,5	29,0±2,0	26,0±1,8	22,0±1,8	25,0±1,7
19. L-K+ЦП	5,0	28,0±1,9	24,0±1,9	23,0±1,7	26,5±1,8
20. L-K+ВК	1,0	29,0±1,7	27,0±1,6	25,5±1,9	27,0±1,9
21. L-K+ВК	2,0	28,5±2,1	27,0±2,0	24,0±2,1	27,5±2,2

Примітка. \* — P<0,05; \*\* — P<0,01; \*\*\* — P<0,001 — вірогідність порівняно з показником до початку досліджу.

та 14-ю добою спостереження. На нашу думку, доцільними будуть подальші експериментальні спостереження, метою яких стане порівняльне визначення ефективності МН і L-K за умов інших тестів, які здатні виявити нейротоксичність. Крім того, перспективними можуть стати дослідження з вивчення ефективності сумісного введення МН і L-K з метою посилення нейропротекторної дії.

Отже, підсумовуючи, слід констатувати формування системних нейротоксичних ефектів у організмі щурів унаслідок тривалого застосування протипухлинних препаратів таксоллу, цисплатини та вінкристину. Сумісне введення месни та L-карнітину з вказаними протипухлинними препаратами сприяло розвитку вираженої нейропротекторної дії, яка розвивалася щонайменше впродовж 7–14 діб і мала при-

близко однакову ефективність, окрім досліджень і визначення швидкості проведення збудження по периферичному нерву, в яких активність L-карнітину була вищою, ніж месни. Про доцільність клінічного тестування нейропротекторних ефектів месни та L-карнітину можна буде зробити висновок після проведення серій експериментальних дослідів із визначення ефектів їх сумісного введення з протипухлинними препаратами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. *Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution* / G. Lenz, U. T. Hacker, W. Kern et al. // *Anticancer Drugs*. — 2003. — N 9. — P. 731-733.
2. *Hamers F. P. T., Gispen W. H., Neijt J. P. Neurotoxic side-effects of cis-platin* // *Eur. J. Cancer*. — 1991. — Vol. 27. — P. 372-376.

3. *Hyssain M., Wozniak A. J., Edelstein M. B. Neurotoxicity of antineoplastic agents* // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1993. — Vol.14, N 1. — P. 61-75.

4. *Dihydropyrimidine dehydrogenase-related enzymes predict efficacy and adverse reactions of UFT1+cisplatin neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer* / N. Takiguchi, K. Koda, H. Ooshima et al. // *Anticancer Drugs*. — 2002. — N 4. — P. 411-416.

5. *Neuropatie periferiche da farmaci antitumorali* / A. Pace, L. Bove, A. Pietrageli et al. // *G. Neuropsicofarmacol.* — 1996. — N 1. — P. 15-17.

6. *Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлинних препаратів* / О. В. Кузнєцова, В. В. Степула, Б. Нікель та ін. // *Одес. мед. журнал*. — 2005. — № 3. — С. 21-25.

7. *Prevention of further cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis by hyperbaric oxygen and mesna in guinea pigs* / A. Korkmaz, S. Oter, S. Deveci et al. // *J. Urol.* — 2001. — Vol. 166, N 3. — P. 1119-1123.

8. *L-Carnitine and Neuroprotection in the Animal Model of Mitochondrial Dysfunction* / Z. Binienda, B. Przyby-



la-Zawislak, A. Virmani, L. Schmued // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P. 174-182.

9. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy / A. Maestri, A. De Pasquale Cerratti, S. Cundari et al. // Tumori. — 2005. — Vol. 91, N 2. — P. 135-138.

10. Mesna inactivates platinum agents in vitro / E. A. Wolf Johannes, R. M. Egeler, R. Anderson et al. // Anticancer Res. — 1998. — Vol. 6. — P. 4077-4082.

11. Prolonged survival of stage IV malignant mixed müllerian tumor of the ovary after carboplatin, mesna, ifosfamide, and cis-platin chemother-

apy: Case report / G. Di Vagno, G. Cormio, G. Loverro et al. // J. Chemother. — 1998. — N 5. — P. 418-421.

12. Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC) / P. Preti, G. Poggi, A. M. Cuomo et al. // J. Chemother. — 1998. — N 6. — P. 492-495.

13. Arrigoni-Martelli E., Caso V. Carnitine protects mitochondria and removes toxic acyls from xenobiotics // Drugs Exp. Clin. Res. — 2001. — N 1. — P. 27-49.

14. Neuroprotective effect of L-carnitine in the 3-nitropropionic acid (3-NPA)-evoked neurotoxicity in rats / Z. Bi-

nienda, A. Virmani, B. Przybyla-Zawislak, L. Schmued // Neurosci Lett. — 2004. — Vol. 367, N 2. — P. 264-267.

15. Effects of L-arginine on proliferation of human renal mesangial cells and production of extracellular matrix / Liu Bi-Cheng, Ma Kun-Ling, Ye Yin-Ying et al. // Acta Pharmacol. Sin. — 2001. — Vol. 8. — P. 756-760.

16. Virmani A., Gaetani F., Binienda Z. Effects of Metabolic Modifiers Such as Carnitines, Coenzyme Q10, and PUFAs against Different Forms of Neurotoxic Insults: Metabolic Inhibitors, MPTP, and Methamphetamine // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — Vol. 1053. — P.183-191.

УДК 616.72-002:615.275/.276:615.038]616-092.9

О. В. Макаренко, В. Й. Мамчур

## ВПЛИВ НОВИХ ВІТЧИЗНЯНИХ АНАЛГЕТИКІВ НА ВМІСТ СЕРОМУКОЇДІВ І СІАЛОВИХ КИСЛОТ В УМОВАХ «АД'ЮВАНТНОГО» АРТРИТУ

Дніпропетровська державна медична академія

Терапія системних запальних процесів, до яких належить ревматоїдний артрит (РА), і сьогодні залишається не до кінця розв'язаною медичною й соціальною проблемою. У популяції артрит виявляється в середньому в 8 % жінок і 4 % чоловіків: розповсюдженість РА в Європі становить 0,5 % для осіб, які проживають у сім'ї, та 2 % — для тих, хто проживає у спеціальних закладах (наприклад, притулок для старих). Відомо, що жінки хворіють утричі частіше, ніж чоловіки.

Розвиток РА характеризується запальним процесом із переважно ексудативними явищами: наявністю випоту в суглобах, набряком періартикулярних тканин, збільшенням суглобів, шкірною гіперемією, різкою болючістю. Подальше прогресування патологічного процесу призводить до поси-

лення проліферативних явищ, що сприяє ущільненню періартикулярних тканин і стійкому порушенню конфігурації суглобів [1].

Характерними маркерами запалення тканини суглоба є зміни вмісту сіалових кислот і серомукоїдів у сироватці крові. Сіалові кислоти вивільнюються в результаті гідролізу сироваткових глікопротеїдів, зміна їх концентрації корелює зі змінами концентрації серомукоїдів, тому здатність лікарських засобів знижувати їхню кількість у сироватці крові свідчить про нормалізацію стану та функції суглоба.

Однією з основних груп препаратів для комплексної терапії даної патології є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Однак застосування цих медикаментів може призводити до розвитку тяжких, а інколи і загрозливих для життя

побічних ефектів, що обмежує їх терапевтичні переваги [2; 3]. Таким чином, пошук і вивчення нових перспективних засобів із протизапальною й аналгетичною активністю є обґрунтованим із теоретичної та практичної точки зору.

**Мета** проведеного дослідження — визначення ступеня протизапальних властивостей нових препаратів в умовах експериментального артриту.

### Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 60 щурах лінії Вістар, масою 170–200 г, утримуваних у стандартних умовах віварію ДДМА. Вивчення протизапальних властивостей досліджуваних препаратів проводилося з використанням моделі «ад'ювантного» артриту, що вважається найадекватнішою до ревматоїдного артриту людини.

