

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ВІНБОРОНУ НА ГОСТРУ ТОКСИЧНІСТЬ ДОКСОРУБІЦИНУ В ЩУРІВ

В експериментах було встановлено, що вінборон зменшував параметри гострої токсичності доксорубіцину в щурів, про що свідчить більший показник LD_{50} при сумісному застосуванні досліджуваних засобів порівняно з LD_{50} при введенні доксорубіцину без корекції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гостра токсичність, доксорубіцин, вінборон, щури.

ВСТУП. Вінборон – вітчизняний лікарський засіб, якому притаманна ціла низка позитивних фармакологічних властивостей (антиоксидантна, антигіпоксична, антиагрегантна, протиішемічна, судинорозширювальна, протиааритмічна, протизапальна, знеболювальна, імуностимулювальна тощо) [4]. Виражена лікувальна дія вінборону доведена на моделях гіпоксичних станів, гострого порушення мозкового кровообігу, експериментального інфаркту міокарда, алкогольної кардіоміопатії [4]. Наявність кардіопротекторних властивостей у вінборону вказує на перспективність його застосування для запобігання кардіотоксичному ефекту антрациклінових антибіотиків, зокрема при доксорубіциновій кардіоміопатії.

Враховуючи позитивні дані попередніх досліджень захисного впливу вінборону на тлі доксорубіцинового пошкодження міокарда [1, 5], це дослідження обрано для визначення впливу вінборону на параметри гострої токсичності доксорубіцину.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент проведено на 36 білих нелінійних щурах обох статей масою 180–220 г, яких було поділено на 6 груп: 1-ша – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 5 мг/кг; 2-га – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 8 мг/кг; 3-тя – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 11 мг/кг; 4-та – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 14 мг/кг; 5-та – тварини, які отримали доксорубіцин у дозі 17 мг/кг; 6-та – щури, які отримали доксорубіцин у дозі 20 мг/кг. Експери-

ментальне дослідження проводили за методом В. Б. Прозоровського [2] в діапазоні доз доксорубіцину від 5–20 мг/кг маси тіла тварини при одноразовому внутрішньочеревному (в/ч) введенні препарату. Даний інтервал доз було обрано у зв'язку з тим, що, згідно з літературними даними [3], LD_{50} доксорубіцину для щурів при в/ч введенні становить 7,47 мг/кг. Вінборон вводили в/ч за годину до введення доксорубіцину в терапевтично-ефективній дозі 5 мг/кг маси тіла щура, яку запозичили з літератури [4]. Спостереження за тваринами проводили протягом двох тижнів. В експерименті оцінювали летальність та ознаки токсичного впливу досліджуваних препаратів. Тварин виводили з експерименту на 15-ту добу методом декапітації під легким ефірним наркозом.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Результати дослідження наведено в таблиці 1.

В перші 4 доби дослідження у тварин спостерігались загальна слабкість, млявість, сонливість, неохайність, відсутність апетиту, зниження рухової активності в усіх групах. Поступово знижувалась маса тіла щурів, особливо 4–6 груп. Натомість у тварин 1-ї та 2-ї груп протягом двох тижнів спостереження ознаки токсичного впливу препаратів поступово зменшувались: зовнішній вигляд, рухова активність та апетит нормалізувались. Збільшення дози антрацикліну (5-та і 6-та групи) викликало летальні випадки серед щурів уже на 2-гу добу після введення препаратів. Наприкінці першого тижня експерименту певний рівень летальності тварин спостерігався вже у всіх гру-

Таблиця 1 – Вплив вінборону на показники летальності щурів при гострій доксорубіциновій токсичності

Група тварин	Доза доксорубіцину, мг/кг	Кількість тварин, n	Кількість загиблих тварин					Середня летальність, %
			1-ша доба	4-та доба	7-ма доба	10-та доба	14-та доба	
1-ша	5	6	0	0	0	0	0	0
2-га	8	6	0	0	0	1	1	16,7
3-тя	11	6	0	1	2	2	2	33,3
4-тя	14	6	0	1	2	3	4	66,6
5-та	17	6	0	3	4	5	5	83,3
6-та	20	6	0	4	5	5	6	100

пах, окрім 1-ї. Надалі середні показники летальності досягали свого максимуму на 8–9 добу експерименту.

Середню летальну дозу доксорубіцину розраховували на підставі залежності рівня летальності від використаної дози методом

пробіт-аналізу. За допомогою табличних даних відсотки летальності в кожній групі тварин було переведено у пробіти (y), надалі визначено їх вагові коефіцієнти (B) та місця доз (x) із проведенням подальших необхідних розрахунків (табл. 2).

Таблиця 2 – Значення доз та рівня летальності для визначення LD₅₀ доксорубіцину (ДР) у щурів при внутрішньочеревному введенні на тлі дії вінборону за методом В. Б. Прозоровського

Доза ДР, мг/кг	Летальність, %	Місце доз, x	Пробіт, y	Ваговий коефіцієнт, B	xB	x ² B	yB	xyB
5	0	1	3,27	1,6	1,6	1,6	5,23	5,23
8	16,7	1,4	4,05	3,7	5,2	7,3	15	20,98
11	33,3	1,8	4,56	4,6	8,3	15	21	37,76
14	66,6	2,2	5,44	4,6	10	22	25	55,05
17	83,3	2,6	5,95	3,5	9,1	24	20,8	54,15
20	100	3	7,72	1,2	3,6	11	9,26	27,79
Сума				19,2	38	81	96,3	201

Для подальших розрахунків показників LD₁₆, LD₅₀, LD₈₄ використовували рівняння, що відображає залежність між дозами та пробітами:

$$y = A_0 + A_1 x$$

Коефіцієнти A₀ та A₁ розраховували за такими формулами:

$$A_0 = \frac{(\sum B) - (\sum xB) \times A_1}{\sum B} \text{ та}$$

$$\frac{\sum xB}{\sum B} \times [\sum yB - (\sum xB) \times A_1] + (\sum x^2 B) A_1 = \sum xyB$$

В результаті розв'язання даних рівнянь отримали значення A₀=1,26 та A₁=1,91, що дозволило побудувати графік пробіт – аналізу залежності “летальність–доза”, за допомогою якого знайшли (y), який дорівнював: для LD₁₆ – 4, LD₅₀ – 5, LD₈₄ – 6. Одержані значення дозволили розрахувати за рівнянням y=1,91x+1,26 значення місць доз (x), для LD₁₆=1,44, LD₅₀=1,97 та LD₈₄=2,49, при цьому значення LD₅₀=9,82 мг/кг.

Стандартну помилку (s) значення LD₅₀ визначали за формулою:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2\sqrt{n}}, s = \pm 4,37 \text{ мг/кг,}$$

де n – число спостережень;

LD₈₄ – доза доксорубіцину, при якій спостерігається летальність 84 %;

LD₁₆ – доза доксорубіцину, при якій спостерігається летальність 16 %.

ВИСНОВКИ. Результати дослідження та проведених розрахунків дозволяють зробити висновок, що LD₅₀ доксорубіцину при одноразовому в/ч введенні його щурам разом з вінбороном складає (9,82±4,37) мг/кг маси тіла тварини. Порівнявши ці дані з даними літератури [3], де LD₅₀ доксорубіцину при в/ч введенні складає 7,47 мг/кг, можна стверджувати, що доза LD₅₀ для доксорубіцину зросла на 31,5 %, що свідчить про зниження токсичності доксорубіцину, яке, напевно, відбулось за рахунок захисної дії вінборону. Отримані результати дослідження вказують на доцільність подальшого визначення захисного впливу вінборону на міокард на тлі гострого доксорубіцинового пошкодження.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Іванова Е. Г. Корекція вінбороном показників кардіо- та гемодинаміки при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії / Е. Г. Іванова, І. С. Чекаман, Г. І. Степанюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2009. – № 2 (11). – С. 55–58.
2. Прозоровский В. Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В. Б. Прозоровский // Фармакол. и токсикол. – 1962. – № 1. – С. 115–119.
3. Состояние системы глутатиона в тканях сердца крыс при острых отравлениях доксорубицином / С. И. Глушков, С. А. Куценко, Т. М. Новикова, В. В. Аксенов // Вопр. онкологии. – 2005. – 51, № 1. – С. 108–112.
4. Степанюк Г. І. Вінборон – лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Г. І. Степанюк, О. О. Пентюк, Р. П. Піскун. – Москва–Вінниця : Континент-Крим, 2007. – 243 с.
5. Степанюк Г. І. Вплив вінбороону на розвиток оксидативного стресу при експериментальній доксорубіциновій кардіоміопатії за динамікою біохімічних показників / Г. І. Степанюк, Е. Г. Іванова, Н. І. Іванова // Фармакологія та лік. токсикологія. – 2010. – № 4 (17). – С. 56–60.

Э. Г. Иванова

ВИННИЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н. И. ПИРОГОВА

ИССЛЕДОВАНИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВИНБОРОНА НА ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ ДОКСОРУБИЦИНА У КРЫС

Резюме

В экспериментах было установлено, что винборон уменьшал параметры острой токсичности доксорубицина у крыс, о чем свидетельствует больший показатель LD_{50} при совместном применении исследуемых препаратов по сравнению с LD_{50} при введении доксорубицина без коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: токсичность, доксорубицин, винборон, крысы.

E. H. Ivanova

M. I. PYROHOV VINNYTSIA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE RESEARCH OF THE INFLUENCE OF VINBORON ON THE ACUTE DOXORUBICIN TOXICITY IN RATS

Summary

During the experiments it was determined the reducing of doxorubicin toxicity in rats after simultaneous administration with vinboron.

KEY WORDS: toxicity, doxorubicin, vinboron, rats.

Отримано 10.10.11

Адреса для листування: Е. Г. Іванова, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця, 21018, Україна.