

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ

Одеський державний медичний університет, Україна,
*Фармацевтична фірма "Baxter", Німеччина

Лікарські засоби, що впливають на клітинні цикли, сьогодні є найбільш перспективними з точки зору розробки протипухлинної терапії, оскільки вони пригнічують проліферацію пухлинних клітин різноманітного походження [1–3]. Проте однією з особливостей проведення різних Протоколів з лікування онкологічних хворих є досить тривале застосування протипухлинних препаратів, що спричинюють розвиток небажаних ефектів [4; 5]. Відомо, що інколи внаслідок проведення хіміотерапії відмічається загибель клітин за апоптичним механізмом [6]. Автори вказують, що розвиток апоптозу є вторинним ефектом, який розвивається в клітинах із незворотною загибеллю ДНК [7]. Показано також, що внаслідок проведення хіміотерапії протипухлинними препаратами у пацієнтів розвиваються нейропсихічні розлади, депресивні стани, безпричинна лють, когнітивні порушення, а також нейровегетативні та соматичні симптоми (гостра нудота і блювання, анорексія, втомленість, порушення сну та ін.) [5; 8–10]. Одним із можливих небажаних ефектів при застосуванні протипухлинних препаратів є розвиток у пацієнтів периферичних полінейропатій [11; 12]. Відомо, що формування периферичних полінейропатій приблизно в 4–15 % випадків є причиною переривання, а іноді — повного припинення хіміотерапії [13; 14]. Крім того, слід

відзначити, що периферична полінейропатія є самостійною нозологічною одиницею, що, безумовно, погіршує перебіг основного захворювання. Зазначена патологія суттєво знижує якість лікування основного захворювання, сприяє значному погіршенню якості життя хворих.

Для запобігання розвитку небажаних ефектів за умов проведення хіміотерапії, з'ясування їх механізмів розвитку, а також пошуку нових режимів та схем протипухлинного лікування, доцільним є проведення низки експериментально-клінічних спостережень, присвячених вивченню основних проявів та механізмів нейротоксичності у тварин різних видів.

Метою цієї роботи є порівняльне з'ясування ступеня нейротоксичної дії таксолу, цисплатини та віналкалоїду барвінку (вінкристину). Прояви нейротоксичності оцінювали у щурів за такими показниками: зміною маси тіла, показників моторної активності у «відкритому полі», тестом «обертаючого стрижня» та швидкістю проведення збудження (ШПЗ) по нервовому волокну.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані за умов хронічного експерименту на 120 щурах лінії Вістар. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природ-

ною 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) водили паклітаксел (таксол, Т, "Bristol Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,25, 2,5 і 5,0 мг/кг), цисплатину (ЦП, "Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,0, 1,5 і 2,0 мг/кг) та вінкристину сульфат (ВК, Biosyn Arzneimittel GmbH, Німеччина, 0,5, 1,0 і 2,0 мг/кг). Таксол вводили у готовій формі 10 діб протягом 2 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 2 тиж (з понеділка по четвер по одній ін'єкції на добу).

Виділяли такі групи спостережень: 1) контрольна група щурів; 2) Т (1,25 мг/кг); 3) Т (2,5 мг/кг); 4) Т (5,0 мг/кг); 5) ЦП (1,0 мг/кг); 6) ЦП (1,5 мг/кг); 7) ЦП (2,0 мг/кг); 8) ВК (0,5 мг/кг); 9) ВК (1,0 мг/кг); 10) ВК (2,0 мг/кг). Кожна експериментальна група включала по 10 щурів. Контрольними (n=20) були тварини, котрим за аналогічних умов вводили метоцель. Результати введення препаратів оцінювали за динамікою відповідних показників на



7-му, 14-ту та 21-шу добу дослідів.

Визначали ШПЗ по нерву відповідно до методики, описаної Т. Myoshi, I. Goto [15], подразнюючи за допомогою електростимулятора ЕСУ-2 електричним струмом хвостовий нерв у куприковій ділянці. Викликані відповіді реєстрували на відстані 5–10 см від місця подразнення з використанням підсилювача біологічних сигналів та фотореєструвального приладу. Температура в лабораторії під час проведення дослідів підтримувалася на рівні $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$.

При вивченні впливу препаратів на м'язовий тонус за допомогою обертаючого стрижня враховували час, впродовж якого щури утримувалися на стрижні, швидкість обертання якого становила в середньому 2–6 об/хв. Під час експериментів щодня визначали масу тіла щурів за допомогою електронних терезів.

Дослідження впливу зазначених препаратів на показники рухової активності в тесті «відкрите поле» проводилося

впродовж 2 хв, при цьому визначалися такі показники: кількість пересічених квадратів, а також кількість вертикальних стійок та зазирань у отвори підлоги «відкритого поля» [16].

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

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів внаслідок введення таксолу (2,5 та 5,0 мг/кг) на 7-му добу дослідів маса тіла знижувалася відповідно на 10 та 13 % порівняно з відповідними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, рис. 1). Досліджувані показники маси тіла у щурів всіх груп на 14-ту та 21-шу добу дослідів були значно нижчими порівняно з відповідними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, див. рис. 1).

Дані стосовно динаміки зміни основних показників рухової активності щурів у тесті

«відкрите поле» після введення таксолу, цисплатини та вінкристину подані на рис. 2. Введення таксолу (2,5 та 5,0 мг/кг) сприяло зменшенню кількості пересічених квадратів, починаючи з 7-ї доби дослідів, відповідно на 40 та на 42 % порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). У разі введення цисплатини (2,0 мг/кг) кількість пересічених квадратів на 7-му добу дослідів була на 43 % меншою порівняно з відповідними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Величина досліджуваного показника внаслідок введення вінкристину (1,0 та 2,0 мг/кг) при дослідженні на 7-му добу також була меншою порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи на 36 та 44 % ($P < 0,05$, див. рис. 2).

Вертикальна рухова активність щурів внаслідок введення їм протипухлинних препаратів також змінювалася: починаючи з 7-ї доби дослідів кількість вертикальних стійок у щурів після введення таксолу (5,0 мг/кг) зменшилася на

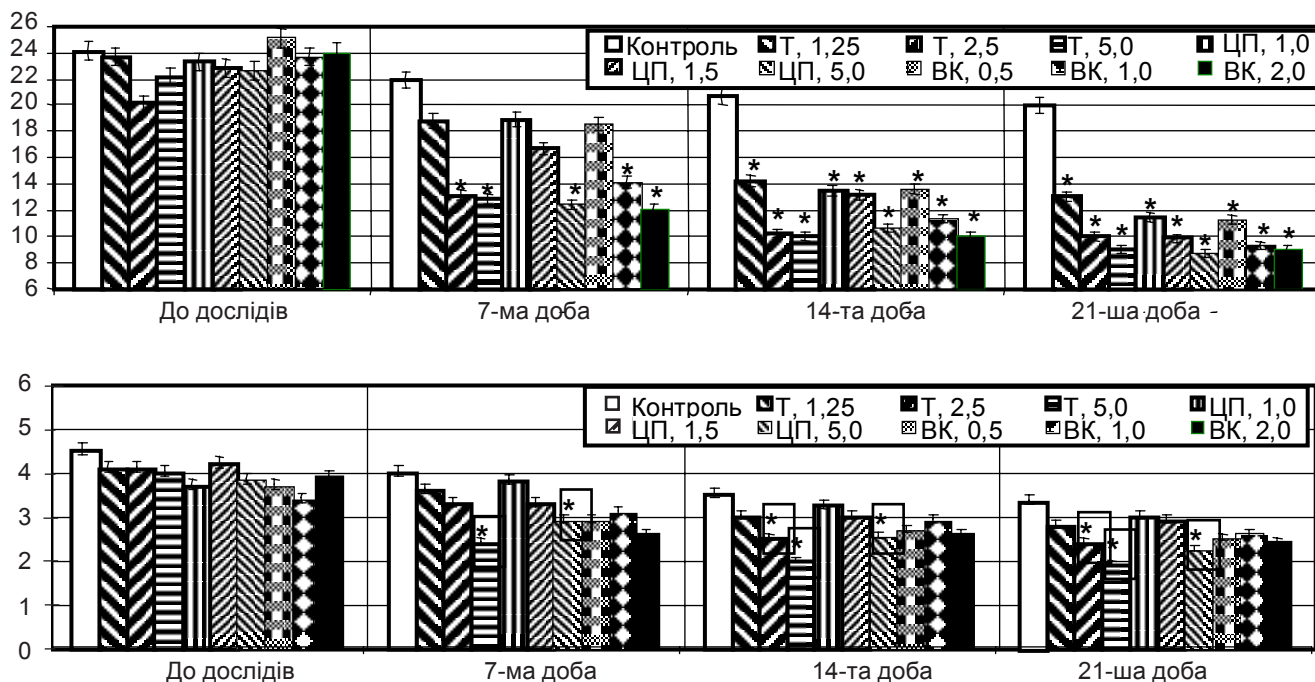


Рис. 1. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на показники горизонтальної (зверху) та вертикальної (знизу) рухової активності щурів у тесті «відкрите поле»

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів.

40 % відповідно до таких даних у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Після введення щурам цисплатини (2,0 мг/кг) величина досліджуваного показника зменшувалася на 28 % порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$, див. рис. 2). Подібні зміни досліджуваних показників горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» реєструвалися при дослідженні на 14-ту та 21-шу добу дослідів (див. рис. 2).

Отримані дані стосовно зміни м'язового тонузу щурів після введення протипухлинних препаратів наведені на рис. 3 і свідчать, що вже на 7-му добу дослідів щури, яким вводили таксол (2,5 мг/кг та 5,0 мг/кг), цисплатину (2,0 мг/кг) та вінкристин (2,0 мг/кг), утримувалися на обертаючому стрижні значно менший термін порівняно з аналогічними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, див. рис. 3). Решта спостережень свідчить про значне зниження м'язового тонузу у щурів після введення їм усіх досліджуваних препаратів у всіх досліджених дозах протягом трьох тижнів.

Швидкість проведення збудження в групах щурів, які отримували максимальні дози таксолу, цисплатини та вінкристину, були суттєво меншими на 14-ту добу дослідів порівняно з відповідними даними до початку досліджень ($P < 0,05$, рис. 4). На 21-шу добу дослідів суттєві відмінності досліджуваного показника відмічались у щурів, яким вводили таксол та цисплатину в усіх дозах та вінкристин (2,0 мг/кг).

Таким чином, отримані дані свідчать про формування у щурів комплексу порушень, обумовлених введенням їм протипухлинних препаратів: таксолу, цисплатини та вінкристину. Зміни виявлялися за зниженням маси тіла тварин, зменшенням показників горизонтальної та вертикальної ру-

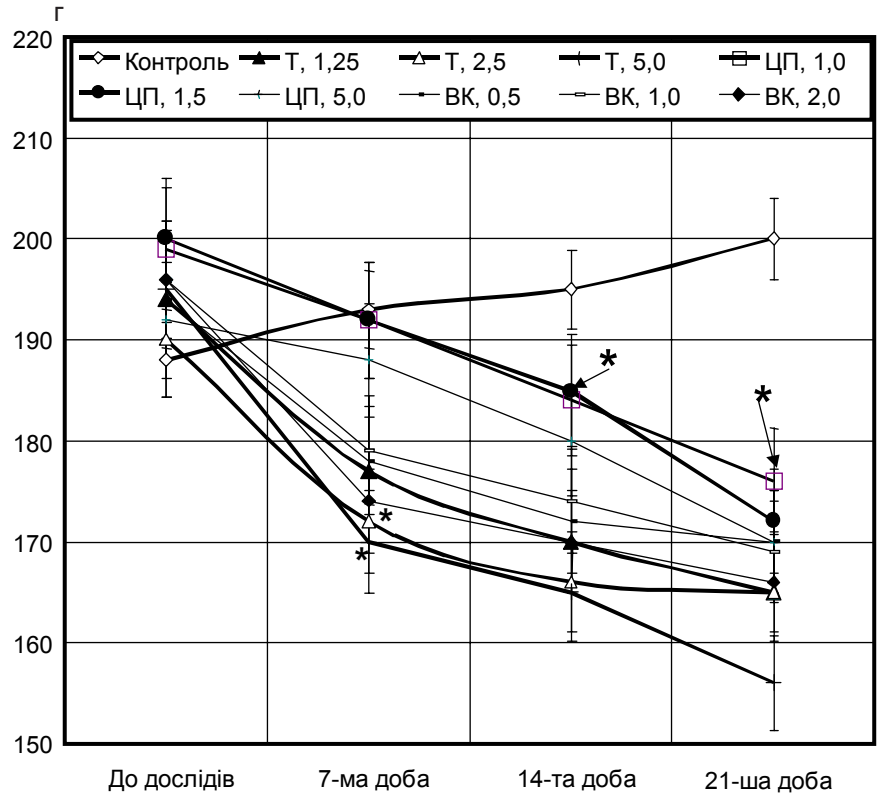


Рис. 2. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни маси тіла щурів упродовж експерименту

Примітка. На рис. 2, 3, 4: * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів; *→ — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника в усіх групах щурів на 14-ту та 21-шу добу дослідів порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів.

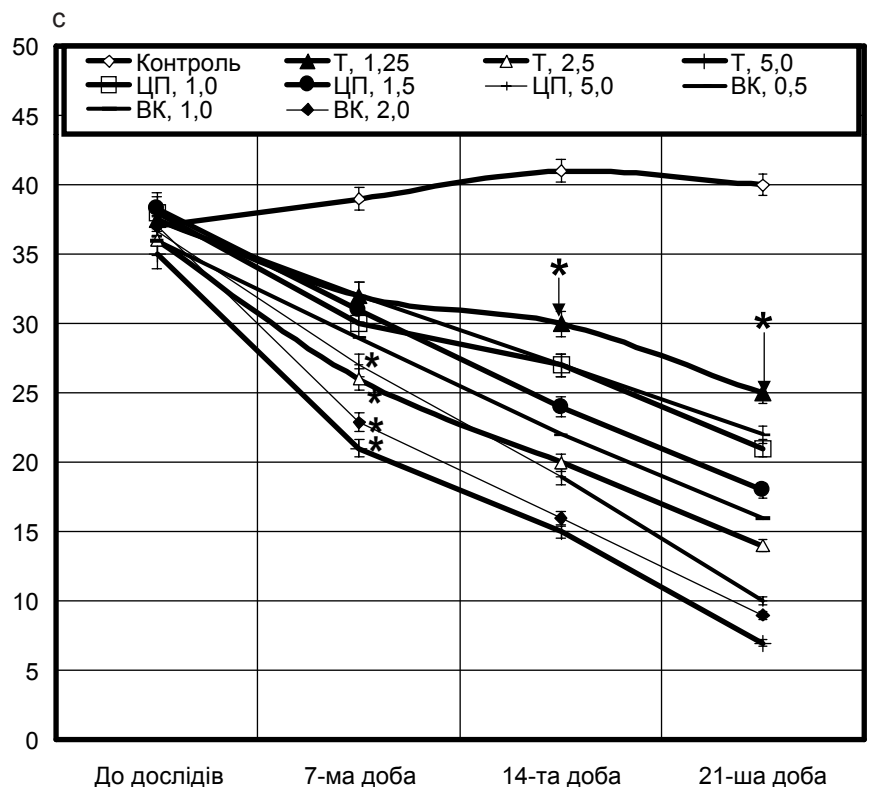


Рис. 3. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни показників м'язового тонузу щурів у ротарод-тесті впродовж експерименту



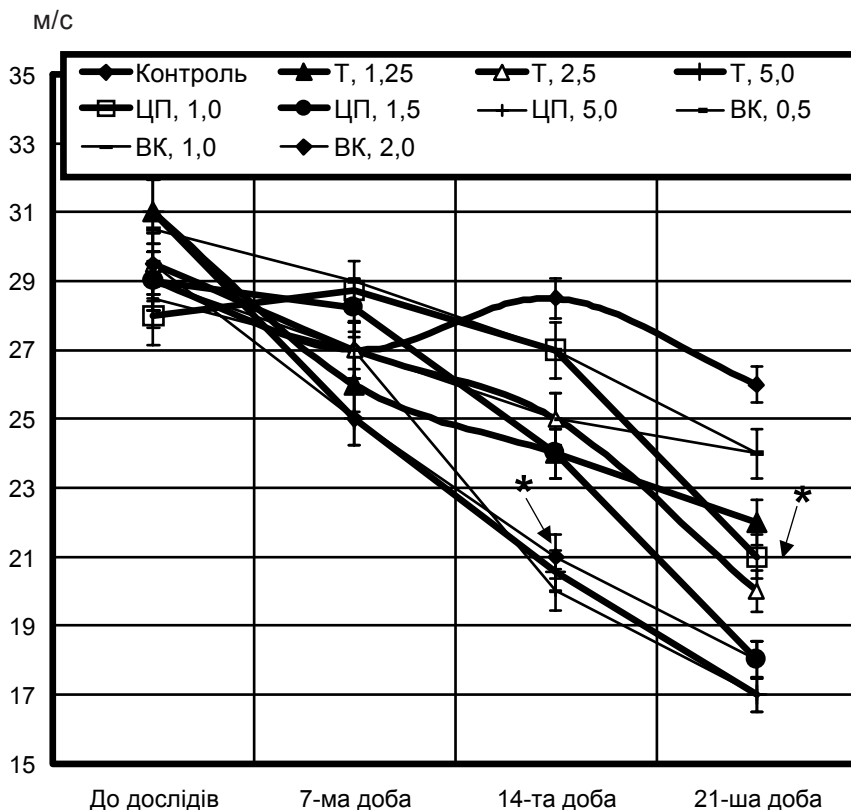


Рис. 4. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів упродовж експерименту

хової активності в тесті «відкрите поле», зниженням м'язового тону, а також поступовим зниженням ШПЗ. Слід відзначити, що маса тіла щурів починала суттєво знижуватися на другому тижні дослідів внаслідок введення всіх досліджуваних препаратів, але вже протягом першого тижня помітним було її зменшення після введення максимальних доз таксолу та вінкристину.

Отримані дані показали також досить швидке (впродовж тижня) зниження м'язового тону щурів, особливо після введення максимальних доз таксолу та вінкристину: починаючи з другого тижня дослідів, зазначений показник набув значень вірогідних відмінностей у всіх досліджуваних групах тварин.

Результати, що показують зниження показників горизонтальної та вертикальної рухової активності в щурів у тесті «відкрите поле», доповнюють результати про зниження маси тіла та м'язового тону і за-

свідчують розвиток нейротоксичних змін при тривалому застосуванні протипухлинних препаратів. Висунуте припущення про розвиток нейротоксичності підтверджувалося серією досліджень з визначення функціональної здатності периферичної нервової тканини. Отже, показники ШПЗ по хвостовому нерву були суттєво меншими в групах тварин, яким вводили таксол, цисплатину та вінкристин.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що вплив досліджуваних препаратів на зміну маси тіла, м'язового тону, показників рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву мав залежний від дози характер. Скоріше за все, зважаючи на отримані результати, нейротоксична дія досліджуваних препаратів зменшується у такому порядку: таксол > вінкристин > цисплатина. Проте для подальшого з'ясування питання стосовно комплексної оцінки ступеня нейротоксичності зазначених

препаратів слід провести додаткові серії експериментів.

Отримані дані знаходяться у певному співвідношенні з результатами досліджень [17], які показали, що при взаємодії таксонів і алкалоїдів барвінку з мікротубулами аксонів сповільнюються процеси полімеризації мікротубул і, можливо, зумовлюють розвиток периферичної нейропатії.

Таким чином, у разі тривалого застосування протипухлинних препаратів: таксолу, цисплатини та вінкристину формуються виражені поведінкові, рухові й електрофізіологічні порушення, які свідчать про формування схожих нейротоксичних ефектів в організмі тварин. Імовірно, що нейротоксичні ефекти мають системний характер, що, за даними деяких авторів, є основним фактором, який обмежує застосування протипухлинних препаратів [5; 8–10; 13]. На нашу думку, метою подальших досліджень повинно стати з'ясування комплексної нейротоксичності в організмі тварин після тривалого введення їм досліджуваних антинеопластичних препаратів, а також клініко-експериментальна розробка методів фармакопротекції при проведенні хіміотерапії, що дозволить зменшити розвиток небажаних та токсичних ефектів хіміопрепаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Biomodulation of fluorouracil in colorectal cancer* / A. Bach, L. Raetz, J. Merchan, F. Dido // *Cancer Invest.* — 1998. — N 4. — P. 237-251.
2. *Dose escalation study of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow support in patients with recurrent and refractory germ cell tumors* / E. R. Broun, C. R. Nichols, R. Mandanas et al. // *Bone Marrow Transplant.* — 1995. — Vol. 16. — P. 353-358.
3. *Sustained complete cytologic and molecular remission induced by donor leucocyte infusions alone in an*



acute myeloblastic leukaemia in relapse after bone marrow transplantation / A. Buzyn-Veil, C. Belanger, F. Audat et al. // *Brit J. Haematol.* — 1996. — N 2. — P. 423-425.

4. *Rituximab* and ifosfamide mitoxantrone etoposide (RIME) with Neupogen support for B-cell non-Hodgkin's lymphoma prior to high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic transplant / R. M. Joyce, C. N. Kraser, J. C. Tetreal et al. // *Eur. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 64, Suppl. — P. 56-62.

5. 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.

6. *Tannock I. F., Lee C.* Evidence against apoptosis as a major mechanism for reproductive cell death following treatment of cell lines with anti-cancer drugs // *Brit J. Cancer.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 100-105.

7. *Brown J. M., Wouters B. G.* Apoptosis, p53, and tumor cells sensitivity to anticancer agents // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 1391-1399.

8. *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.

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

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

11. *Neurobehavioral* effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions / L. Capuron, J. F. Gumnick, D. L. Musselman et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 643-652.

12. *Carboplatin* toxic effects on the peripheral nervous system of the rat / G. Cavaletti, D. Fabbrica, C. Minoia et al. // *Annals of Oncology.* — 1998. — Vol. 9. — P. 347-443.

13. *Severe* disabling sensory-motor polyneuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy / G. D. Leonard,

M. R. Wagner, M. G. Quinn, J. L. Grem // *Anticancer Drugs.* — 2004. — N 7. — P. 733-735.

14. *Peripheral* neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil / M. W. Saif, R. H. Wilson, N. Harold et al. // *Anticancer Drugs.* — 2001. — N 6. — P. 525-531.

15. *Myoshi T., Goto J.* Serial in vivo determinations of nerve conduction velocity in rat tails. Physiological and pathological changes // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1973. — N 2. — P. 125-131.

16. *Индивидуальные* особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям / Ж. Г. Александрова, Н. Б. Суворов, Ю. Н. Шалин, В. Н. Цыган // *Физиол. ж. СССР.* — 1984. — Т. 70, № 9. — С. 1294-1300.

17. *D-24851*, a novel synthetic tubulin inhibitor, exerts curative antitumoral activity in vivo shows efficacy toward multidrug-resistant tumor cells and lacks neurotoxicity / G. Bacher, B. Nickel, P. Emig et al. // *Cancer Research.* — 2001. — Vol. 61. — P. 392-399.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. М. Кузнєцова, В. А. Рибак

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОКОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Профілактика і лікування варикозної хвороби та її ускладнень у вигляді тромбофлебіту, трофічних виразок продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної медицини [1–3]. Варто зазначити, що розвиток варикозної хвороби зумовлений розладом кровообігу венозної системи, утворенням тромбів, розростанням сполучної тканини на фоні запального процесу, котрий виникає з тих са-

мих причин. Гострий тромбофлебіт поверхневих вен найчастіше зустрічається як ускладнення варикозної хвороби і становить 35–40 % усіх тромботичних уражень у ділянці нижньої порожнистої вени [4; 5].

Локальна терапія варикозної хвороби та її ускладнень є одним із найбільш популярних видів консервативного лікування. Це обумовлено, перш за все, легкістю використання і невисокою вартістю мазевих і

гелевих форм лікарських засобів, які застосовуються у флебології. Разом з тим спеціалісти, які займаються вивченням цієї проблеми, висловлюють певний сумнів у можливості досягнення стійкого терапевтичного ефекту при застосуванні місцевої аплікації флеботропних препаратів. Стримане ставлення до топічних лікарських форм пов'язане також з виникаючими місцевими алергічними реакціями у ви-

