

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, індукованої 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; вінкристину 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, М±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, М±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 за побіганням 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±т, 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 таксолу, 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 анальгетичною 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.

