

Рекомендована д.м.н., професором А.І.Березняковою

УДК 615.453:619:541.12.03

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ НЕШКІДЛИВОСТІ АЕРОЗОЛЮ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У МЕДИЧНІЙ РАДІОЛОГІЇ

І.В.Андрєєва, О.І.Тихонов

Національний фармацевтичний університет

Проведені дослідження місцевоподразнюючої, алергізуючої дії та гострої і хронічної токсичності аерозолю з ФГПП. Експериментальною оцінкою біологічних властивостей аерозолю при дослідженні місцевоподразнюючої, алергізуючої дії та гострої і хронічної токсичності доведено, що препарат є нешкідливим та відносно безпечним.

За прогнозами ВООЗ захворюваність на онкологічні захворювання в усьому світі зростає в 2 рази за період з 1999 р. по 2020 р.: з 10 до 20 млн нових випадків [6-8].

В Україні кожного року діагностується більше 150 тисяч нових випадків злویкісних новоутворень [1-3]. У Європейському Союзі (ЄС) більше ніж 12 млн людей щорічно захворює на рак [2-4]. Після лікування живими в ЄС залишаються 10 млн. З них у 1-2 млн прогнозується рецидив хвороби і вони все ж помруть від раку, але решта може вважатися вилікованою. З числа цих вилікованих хворих більш ніж половина отримувала променеве лікування, і можна очікувати, що частина з них матиме побічні ефекти від нього, зокрема, променеві ураження шкіри [4, 5, 9, 10].

На кафедрі АТЛ під керівництвом д.ф.н., академіка УАН О.І.Тихонова розроблено плівкоутворюючий аерозольний препарат для профілактики та лікування променевих уражень шкіри, які можуть виникати при проведенні променевої терапії злویкісних пухлин.

Матеріали та методи

Вивчення біологічної нешкідливості аерозолю з фенольним гідрофобним препаратом прополісу (ФГПП) проводили на базі Українського НДІ онкології та радіології (м. Київ). Дослідження місцевоподразнюючої дії препарату проводили на трьох видах лабораторних тварин: щурах, морських свинках і кроликах. Використовувалися кролі породи Шиншилла з середньою вагою 2,5 кг, морські свинки з вагою тіла 400-450 г і щури з вагою тіла 180-250 г. Кожний вид тварин було поділено на дві групи — дослідну та контрольну (по 6 тварин у групі).

Вивчення місцевоподразнюючої дії аерозолю на ділянку шкіри тварин (5×5 см у кролів і 2,5×2,5 см

у морських свинок і щурів), звільнену від волосяного покриву, проводили у щурів і кролів на протязі 30 днів, у морських свинок — 20 днів. Кожен день дослідній групі тварин на шкіру наносили аерозоль: щурам і кролям у дозі 1/5 від ЛД₅₀, морським свинкам — 1/10 від ЛД₅₀. Величину ЛД₅₀ визначали в експерименті на щурах.

У процесі дослідження кожен день реєстрували стан шкірного покриву (наявність набрякості, гіперемії). Один раз на три дні вимірювали температуру у прямій кишці у дослідних і контрольних тварин. Для вимірювання температури був використаний електротермометр медичний ТПЕМ-1.

Виявлення можливої алергізуючої дії проводили на морських свинках, які найбільш чутливі при встановленні наявності сенсibiliзуючих властивостей у лікарських препаратів.

У досліді використовувались морські свинки обох статей з середньою вагою 250-300 г. Сенсibiliзація тварин проводилась за такою схемою: шестикратно з інтервалом у 48 год наносився на вистрижену ділянку шкіри аерозоль у дозі 1/6 від ЛД₅₀ у щурів. Експеримент проводили на 2-х групах тварин (по 6 морських свинок у групі). Тваринам першої групи наносився препарат, друга була контрольною.

У період виявлення алергізуючих властивостей у тварин першої та другої групи враховували наступні показники: загальний стан, зміна маси тіла, зміна ректальної температури, гематологічні показники (лейкоцитарна формула, кількість лейкоцитів), наявність місцевих змін на шкірі у межах ділянки, яка підлягала впливу, і за її межами.

Загальний стан тварин враховувався кожний день, ректальна температура вимірювалась 1 раз на три дні, гематологічні показники і маса тіла визначались до початку експерименту, перед введенням вирішувальної дози, а також після її введення. Місцеві зміни враховувалися кожен день. У результаті проведеного експерименту було доведено, що нанесення проявляючої дози аерозолю на інтактну шкіру не спричиняє будь-яких змін шкіри (гіперемії, інфільтрації). Таким чином, можна зробити висновок про відсутність алергізуючої дії препарату при місцевому застосуванні.

Таблиця 1

Динаміка температури (°C) в експериментальних тварин у період виявлення місцевоподразнюючої дії аерозолі з ФГПП

Тварини	Термін дослідження (днів), M±m			
	вихідні дані	10	20	30
Щури 1 група (дослідні)	38,72±0,03	36,45±0,07	38,40±0,03	38,60±0,02
Щури 2 група (контроль)	38,55±0,04	38,61±0,04	38,56±0,05	38,42±0,06
Кролики 1 група (дослідні)	38,21±0,12	38,31±0,07	38,20±0,09	38,23±0,01
Кролики 2 група (контроль)	38,20±0,11	38,00±0,11	38,10±1,08	38,00±0,11
Морські свинки 1 група (дослідні)	37,62±0,14	37,60±0,04	37,59±0,09	—
Морські свинки 2 група (контроль)	37,62±0,07	37,63±0,04	37,63±0,04	—

Сенсibiliзацію тварин оцінювали в першу годину і через 24 год за інтенсивністю та частотою позитивної реакції шкіри і строками розвитку у порівнянні з контролем.

Дослідження гострої токсичності проводили на двох видах тварин: мишах-самцях і щурах-самцях вагою 20±2 і 160±10 г відповідно. Аерозольний препарат випускали з упаковки в ємність і через 10 хв вводили мишам внутрішньоочеревинно однократно в дозах 50, 100, 250 і 500 мг/кг маси (по 5 тварин у групі). Облік загибелі тварин проводили на протязі 7 діб після введення. Величину ЛД₅₀ розраховували за Беренсом. Орієнтовна величина ЛД₅₀ для мишей становить 425 мг/кг.

В експерименті на щурах-самцях препарат вводився одноразово внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг. Протягом перших двох діб загинуло 3 щури з 30, тобто 10%. Решта тварин поводи́ла себе цілком нормально. У подальші терміни загибелі тварин не спостерігали. Показники периферичної крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів у 1 мм³, лейкоцитарна формула) досліджувались на 5 і 7 добу після введення препарату.

Досліди по вивченню хронічної токсичності проводилися у групі з 30 щурів-самців з масою тіла 160±10 г, у яких на спині вистригалася ділянка шкіри 3×3 см і на протязі 30 діб щоденно одноразово проводилася обробка ділянки шкіри аерозольним препаратом.

Результати та їх обговорення

У результаті проведених досліджень встановлено, що тривала дія аерозолі не чинить подраз-

нюючої дії на шкірні покриви щурів, кролів і морських свинок. Так на протязі усього експерименту помітних патологічних змін шкіри не відмічали, загальний стан тварин залишався добрим. Показники ректальної температури у всіх тварин дослідної групи були на протязі експерименту у межах фізіологічних коливань і не відрізнялись від значень контрольної групи. Дані наведені у табл. 1.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про відсутність місцевоподразнюючої дії як при одноразовому, так і при тривалому нанесенні аерозолі.

Впродовж експерименту з вивчення алергізуючих властивостей аерозолі загальний стан дослідних тварин був добрим і нічим не відрізнявся від тварин контрольної групи: у тварин спостерігався апетит, вони були активними, не втрачали ваги. Ректальна температура як у дослідній групі, так і в контрольній групі тварин залишалася на протязі усього експерименту у межах фізіологічних коливань.

Гематологічні показники у тварин першої та другої груп у всі терміни дослідження також залишались у межах фізіологічної норми. Загальна кількість лейкоцитів, а також кількість еозинофілів, базофілів та інших видів лейкоцитів залишалася без суттєвих змін у порівнянні з початковими даними. Реакція специфічної агломерації лейкоцитів була негативною у всіх дослідних тварин.

Отримані дані свідчать про те, що аерозоль з ФГПП не викликає сенсibiliзації морських свинок, отже не володіє алергізуючою дією.

Таблиця 2

Показники периферичної крові щурів після введення препарату внутрішньоочеревинно у дозі 200 мг/кг

Групи тварин	Кількість щурів	Еритроцити ×10 ³	Лейкоцити	Лейкоцитарна формула				
				еозин.	пал.	сегм.	лімф.	м
Контроль, 5 доба	5	6778±37	17300±1430					
Контроль, 7 доба	5	6730±49	18220±1570	1	3	40	49	5
Дослід, 5 доба	5	6340±57	18400±1700					
Дослід, 7 доба	5	6180±34	17700±1610	2	1	40	46	6

При дослідженні гострої токсичності було встановлено, що зміни кількості еритроцитів і лейкоцитів у периферичній крові тварин після введення препарату, як і зміни у співвідношенні фракцій лейкоцитів, не виходять за межі індивідуальних коливань і не перебільшують величини середньої помилки. Дані наведені у табл. 2.

Протягом експерименту у тварин жодних відхилень у стані здоров'я не спостерігалось. З боку ділянки шкіри, на якій було нанесено препарат, не спостерігалось випадіння волоссяного покриву, явищ ороговіння, лущення поверхневих шарів епідермісу та змін трофіки.

Після завершення експерименту тварин було забито, а ділянку шкіри та внутрішні органи досліджували патоморфологічно та патогістологічно.

Встановлено, що тривале нашкірне застосування аерозолу не викликає будь-яких патологічних змін у печінці, нирках, міокарді, легнях, селезінці, підшлунковій залозі, наднирниках.

Таким чином, експериментальною оцінкою біологічних властивостей аерозолу при дослідженні гострої та хронічної токсичності доведено, що препарат є відносно безпечним.

ВИСНОВКИ

1. Досліджені можливі алергізуюча та місцево-подразнююча дія аерозолу з ФГПП, а також його гостра та хронічна токсичність.

2. Встановлено відсутність алергізуючої, місцево-подразнюючої дії та гострої і хронічної токсичності.

3. Експериментальною оцінкою біологічних властивостей доведено, що препарат є відносно безпечним і біологічно нешкідливим.

ЛІТЕРАТУРА

1. Мороз В.А. // *Променева діагностика, променева терапія.* — 2000. — №1. — С. 60-62.
2. *Протоколи променевої терапії: Протираковий дослідницький Центр Британської Колумбії, Канада.* — Х., 2003. — 198 с.
3. Стариков И.С. // *Международ. мед. журн.* — 2005. — Т. 6, №1. — С. 76-79.
4. Biezenski J.J // *J. Lipidy Res.* — 2005. — Vol. 8. — P. 409-410.
5. James I., Stark // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 4, №3. — P. 243-247.
6. Morgan G.W., Breit S.N. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31, №2. — P. 361-369.
7. Niewald M., Feldmann U., Feiden W. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2008. — Vol. 41, №3. — P. 681-688.
8. Ouriemeni E.M., Bouzon I., Vergnauol I.M. // *Int. J. Pharm.* — 1995. — №1. — P. 231-240.
9. Sitton E. // *Oncol. Nurs. Forum.* — 2003. — Vol. 19, №5. — P. 801-807.
10. Wallner K., Harrison L. // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 32, №2. — P. 465-471.

УДК 615.26:615.451.35:638.135

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗВРЕДНОСТИ АЭРОЗОЛЯ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В МЕДИЦИНСКОЙ РАДИОЛОГИИ

И.В.Андреева, А.И.Тихонов

Проведены исследования местнораздражающего, аллергизирующего действия и острой, а также хронической токсичности аэрозоля с ФГПП. Экспериментальной оценкой биологических свойств аэрозоля при исследовании местнораздражающего, аллергизирующего действия и острой и хронической токсичности доказано, что препарат является безвредным и относительно безопасным.

UDC 615.26:615.451.35:638.135

STUDY OF BIOLOGICAL HARMLESSNESS OF AEROSOL USED IN MEDICINAL RADIOLOGY

I.V.Andreeva, A.I.Tikhonov

The research of the local irritating, allergic action, acute and chronic toxicity of the aerosol with FHPP have been conducted. The medicine has been proven to be harmless and relatively safe by the experimental estimation of biological properties of the aerosol when studying its locally irritating, allergic action, acute and chronic toxic toxicity.