

Фармакологічна корекція токсичної дії метотрексату в експерименті на щурах

Встрова К.В., Сахарова Т.С.

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

Національний фармацевтичний університет,

м. Харків, Україна

clinpharm@nuph.edu.ua

На сьогоднішній день хіміотерапія залишається одним з основних методів лікування онкологічних захворювань. Метотрексат (МТ) належить до групи антиметаболітів антагоністів фолієвої кислоти та широко використовується не лише для лікування онкологічних захворювань, але й аутоімунної патології [1]. Механізм протипухлинної дії МТ є комплексним і включає декілька процесів: конкуренцію з фізіологічними фолатами за транспорт всередину клітини та внутрішньоклітинну поліглутамацію; пряме інгібування дигідрофолатредуктази з подальшим виснаженням внутрішньоклітинного пула тетрагідрофолатів; інгібування поліглутаміновими формами МТ багатьох ферментів, що веде до порушення синтезу ДНК, РНК, тимідину та білка [2, 3]. Нерідко прийом МТ супроводжується рядом побічних ефектів серед яких гепато-, нефро-, нейротоксичність, імуносупресія тощо. Такий негативний вплив ускладнює застосування препарату у довготривалих курсах та, як наслідок, може зменшувати ефективність протипухлинної терапії. Метою нашої роботи стало фармакологічне вивчення глюкозаміну гідрохлориду та комбінації глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином як потенційних коректорів токсичної дії протипухлинного препарату метотрексату в експерименті на щурах.

З метою відтворення ураження всім тваринам, окрім інтактних, на фоні введення досліджуваних сполук (на 8 добу дослідження) вводили одноразово внутрішньоочеревинно метотрексат («Метотрексат «Ебеве», Австрія) у дозі 20 мг/кг [4]. Тварини були розділені на 4 групи: 1 група - інтактна, 2 група - контрольні тварини, які отримували тільки метотрексат (МТ), 3-4 групи – щури, які на тлі МТ протягом 10 днів в режимі лікувально-профілактичного введення отримували відповідно глюкозаміну гідрохлорид (ГА г/х) в умовно-терапевтичній дозі 50 мг/кг та комбінацію глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином (КА+Кв) в дозі 82 мг/кг. Критеріями оцінки ефективності експериментальної терапії були рівень ТБК-реактивів, вміст загального білка та концентрація сечовини у сироватці крові щурів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію Стьюдента і методів варіаційної статистики за допомогою програми Statistika 6.0.

Результати експерименту показали, що у тварин з ураженням МТ активізувались

процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), про що свідчило вірогідне збільшення вмісту ТБК-реактивів у сироватці крові в 2,1 рази відносно інтактної групи щурів. На тлі активації ПОЛ в тварин групи контрольної патології спостерігались порушення білкового обміну – вірогідне зниження відносно інтактної групи вмісту загального білка (в 1,2 рази) та зростання вмісту сечовини (в 1,3 рази) у сироватці крові щурів, що загалом свідчить про переважання процесів катаболізму.

Аналіз біохімічних показників у досліджуваних групах тварин виявив позитивну динаміку до нівелювання токсичної дії МТ. Введення щурам ГА г/х та комбінації КА+Кв пригнічувало процеси вільнорадикального окиснення, ініційованого МТ, що виявлялося достовірним зниженням рівня ТБК-реактивів сироватки крові в 1,3 рази відносно контрольної групи тварин. Також досліджувані об'єкти на тлі інтоксикації МТ зменшували гіпопротеїнемію та у певних межах нормалізували концентрацію сечовини у сироватці крові лікованих щурів. Вміст загального білка у сироватці крові тварин, які отримували ГА г/х та комбінацію КА+Кв на тлі МТ, вірогідно зростав у 1,1 рази відносно щурів контрольної групи. У тварин, які на тлі МТ отримували комбінацію КА+Кв, концентрація сечовини достовірно зменшувалась в 1,1 рази ($p \leq 0,05$) відносно групи контрольної патології. В групі щурів, які отримували ГА г/х, концентрація сечовини зменшувалась без вірогідної розбіжності з контрольною групою. Слід зазначити, що у порівнянні з ГА г/х застосування комбінації КА+Кв на тлі токсичної дії МТ виявилось більш ефективним.

Таким чином, отримані експериментальні дані обґрунтовують перспективність подальшого вивчення комбінації глюкозаміну гідрохлориду та N-ацетилглюкозаміну з кверцетином як модифікатора загальнотоксичної дії метотрексату.

Список використаних джерел:

1. Кулева С. А. Замедленная элиминация метотрексата после высокодозной инфузии / С. А. Кулева // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59, № 1. – С. 126-131.
2. AL-Nailey Atiaf G. R. Protective effect of captopril against methotrexate-induced nephrotoxicity in mice / Atiaf G. R. AL-Nailey // Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 38-47.
3. Methotrexate toxicity treated with continuous venovenous hemofiltration, leucovorin and glucarpidase / N. J. Connors, M. E. Sise, L. S. Nelson et al. // Clin. Kidney J. – 2014. – Vol. 7, № 6. – P. 590-592.
4. Protective effect of β -carotene on methotrexate-induced oxidative liver damage / N. Vardi, H. Parlakpinar, A. Cetin et al. // Toxicologic. Pathology. – 2010. – Vol. 38. – P. 592-597.