

**Бушковская Д.Д., Пяткина Д.С., Рихтер А.О., Бахтин В.М., Ильиных Н.С.,
Шутова Ж.В., Изможерова Н.В.
ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМБИНАЦИИ МЕТОТРЕКСАТА И
ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ МОЧИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
НА БЕЛЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫСАХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

**Bushkovskaya D.D., Pyatkina D.S., Rikhter A.O., Bakhtin V.M., Ilyinykh N.S.,
Shutova Zh.V., Izmozherova N.V.
STUDYING THE EFFECT OF COMBINATION OF METHOTREXAT AND
HEPATOPROTECTORS ON URINE INDICATORS IN EXPERIMENT ON
WHITE LABORATORY RATS**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: rikhter.alena@yandex.ru

Аннотация. В статье представлены результаты эксперимента, в ходе которого проверялось влияние применения комбинации метотрексата и гепатопротекторов на лабораторные показатели мочи, летальность, а также общее состояние лабораторных крыс по динамике массы тела в сравнении с монотерапией метотрексатом и введением физиологического раствора.

Annotation. The article presents the results of an experiment in which the effect of the use of methotrexate and hepatoprotectors on laboratory parameters of urine, mortality, as well as the general condition of laboratory rats on dynamic body weight indicators compared with methotrexate monotherapy and the introduction of physiological protein was tested.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, гепатопротекторы.

Key words: rheumatoid arthritis, methotrexate, hepatoprotectors.

Введение

В настоящее время наиболее широко применяемым препаратом для лечения ревматоидного артрита (РА) является метотрексат (МТХ), являющийся препаратом с оптимальным соотношением безопасности, эффективности и стоимости [1].

При лечении РА метотрексат используют подкожно, внутримышечно или перорально в дозе 15-30 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой для профилактики цитотоксических реакций. Учитывая длительную терапию

метотрексатом, у пациентов с РА возникает высокий риск развития токсических эффектов, в особенности со стороны почек и печени [1].

В мировой литературе имеется большое количество исследований острой токсичности метотрексата при однократном введении высокой дозы в комбинации с гепатопротекторами. Мало изучается хроническая интоксикация, возникающая при длительном применении малых доз препарата [2, 3, 4, 5]. Наиболее часто применяемыми гепатопротекторами являются Эссенциале Форте Н® (эссенциальные фосфолипиды) и Гептрал® (адеметионин).

Проводилось ограниченное количество исследований безопасности лекарственных взаимодействий метотрексата. Учитывая возможность химической модификации метотрексата молекулами гепатопротекторов, возможно повышение его токсичности, в том числе по отношению к почкам.

Цель исследования – оценить влияние комбинации метотрексата с различными гепатопротекторами на примере эссенциальных фосфолипидов (EPL) и адеметионина (AM) на показатели мочи и общее состояние лабораторных крыс.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 40 белых половозрелых лабораторных крысах породы Wistar (20 самок и 20 самцов). Животные были рандомизированы методом конвертов на 4 группы по 10 крыс (5 самцов и 5 самок):

Группа 1 (Контроль, «К»): 0,5 мл NaCl 0,9% i.p. + 0,5 мл NaCl 0,9% p.o.;

Группа 2 (MTX, «М»): MTX 0,25 мг/кг i.p. + 0,5 мл NaCl 0,9% p.o.;

Группа 3 (MTX + Эссенциале Форте Н®, «МЭ»): MTX 0,25 мг/кг i.p. + EPL 80 мг/кг p.o.;

Группа 4 (MTX + Гептрал®, «МГ»): 0,25 мг/кг i.p. + AM 20 мг/кг p.o.

Доза MTX была подобрана в соответствии с результатами исследования хронической токсичности метотрексата 1977 г. [4]. Препарат вводился на протяжении 14 дней.

Оценивались следующие показатели водно-солевого обмена крыс: суточный диурез, суточная магнийурия и объём выпитой жидкости. Определялась масса животных до и после 14-дневного введения препарата.

Статистический анализ полученных результатов проводился в среде ПО Statistica 10.0. Мерами представления данных являлись медиана, 25% и 75% процентиля. Анализ различия проводился с помощью непараметрических критериев: χ^2 Пирсона, точного критерия Фишера, Краскела-Уоллиса и Вилкоксона. При проведении множественного попарного сравнения использовалась поправка Бонферрони. Различия считались значимыми на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Первым падёж животных начался в группе метотрексата на 7 день эксперимента, а в группе метотрексата с любым из гепатопротекторов на 12 день (рис. 1.).

Статистически значимые различия летальности выявлены при сравнении групп крыс, принимавших метотрексат с контрольной группой ($p < 0,05$) и групп крыс, принимавших метотрексат с любым из гепатопротекторов с контрольной группой ($p < 0,05$).

Статистически значимой разницы летальности группы 2 и групп 3 или 4 не обнаружено, но прослеживается тенденция к снижению летальности при приеме метотрексата с гепатопротектором (Гептрал/Эссенциале Форте Н).

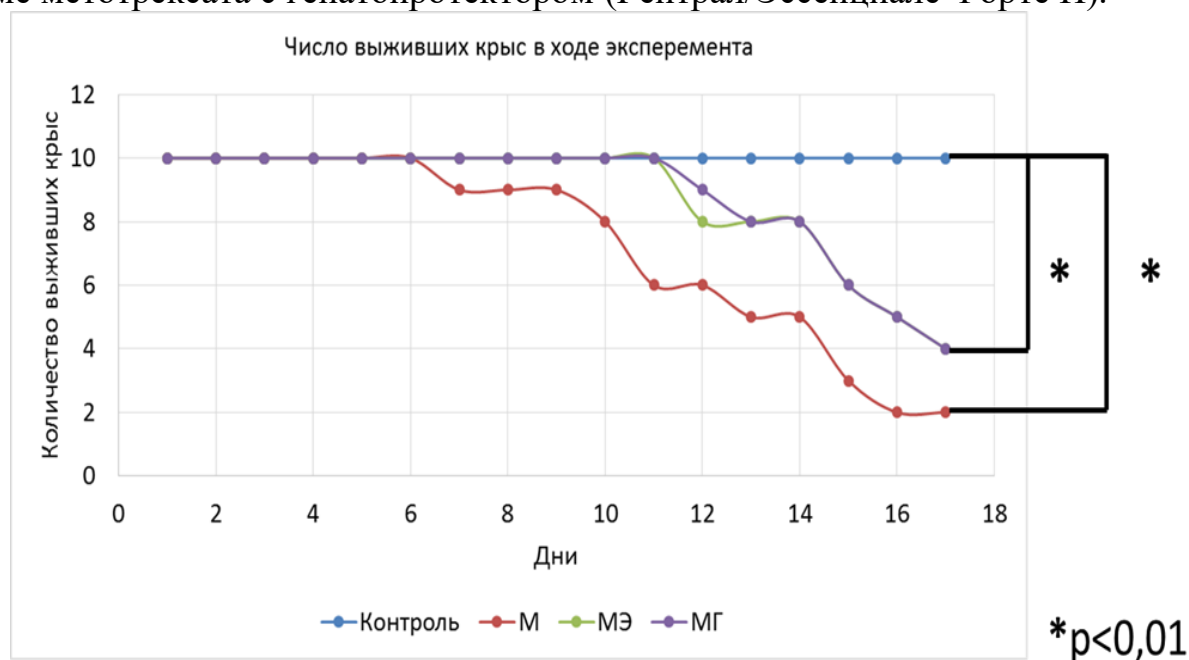


Рис. 1. Летальность животных в ходе эксперимента

При исследовании динамики массы, объема выпитой жидкости, объема мочи и суточной экскреции магния у крыс несвязанных выборок (М, К, МГ, МЭ) статистически значимых различий не обнаружено. Различий между группами по вышеперечисленным показателям статистически не прослеживается как до, так и после эксперимента ($p > 0,05$).

Статистически значимое снижение массы тела крыс внутри каждой группы до и после эксперимента ($p < 0,05$) определено во 2 и 3 группах. Статистически значимых различий по показателям объем выпитой жидкости, объем мочи, суточная экскреции магния внутри каждой группы до и после эксперимента не обнаружено ($p > 0,05$).

Таблица 1

Показатели общего состояния животных и функции почек

Показатель	До эксперимента Мед (25% ÷ 75%)	После эксперимента Мед (25% ÷ 75%)	p (Т-критерий)
Группа: К			
Масса тела, г	253,0 (230,0 ÷ 273,0)	249,0 (229,0 ÷ 268,0)	0,26
Объем выпитой	6,0 (3,0 ÷ 9,0)	4,8 (2,0 ÷ 7,0)	0,08

жидкости, мл			
Объём мочи, мл	4,1 (3,7 ÷ 5,4)	3,7 (2,6 ÷ 3,8)	0,44
Суточная экскреция магния, мкмоль	44,4 (28,7 ÷ 54,5)	45,8 (34,9 ÷ 56,1)	0,58
Группа: М			
Масса тела, г	249,0 (244,0 ÷ 290,0)	217,0 (204,0 ÷ 254,0)	0,01*
Объём выпитой жидкости, мл	5,8 (2,5 ÷ 7,0)	3,5 (3,0 ÷ 4,0)	0,65
Объём мочи, мл	4,4 (3,8 ÷ 5,4)	6,6 (3,4 ÷ 9,8)	0,65
Суточная экскреция магния, мкмоль	46,1 (36,0 ÷ 69,5)	54,3 (47,4 ÷ 61,1)	0,65
Группа: МЭ			
Масса тела, г	265,5 (230,0 ÷ 288,0)	225,5 (201,0 ÷ 266,0)	0,01*
Объём выпитой жидкости, мл	4,5 (4,0 ÷ 5,0)	2,0 (2,0 ÷ 3,0)	0,07
Объём мочи, мл	2,2 (1,2 ÷ 3,3)	5,0 (2,0 ÷ 8,5)	0,22
Суточная экскреция магния, мкмоль	31,3 (11,9 ÷ 57,0)	46,4 (9,2 ÷ 72,4)	0,22
Группа: МГ			
Масса тела, г	252,5 (239,0 ÷ 276,0)	205,5 (190,0 ÷ 305,0)	0,15
Объём выпитой жидкости, мл	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	4,0 (3,0 ÷ 9,0)	0,72
Объём мочи, мл	2,6 (1,6 ÷ 2,9)	6,2 (3,2 ÷ 7,0)	0,07
Суточная экскреция магния, мкмоль	34,7 (18,8 ÷ 62,3)	44,3 (25,9 ÷ 85,1)	0,12

Выводы:

1. Статистически значимых различий объема выпитой жидкости, объема мочи, суточной экскреции магния внутри каждой группы до и после эксперимента не обнаружено.

2. Выявлено статистически значимое снижение массы тела в группе крыс, принимавшей метотрексат, и в группе, принимавшей метотрексат в

комбинации с Эссенциале Форте Н, что говорит об ухудшении общего состояния крыс. При этом комбинация метотрексата с гептралом не показала снижения массы тела животных.

3. Отсутствует статистически значимое различие летальности между группами крыс принимавших метотрексат и метотрексат в комбинации с гепатопротекторами.

Список литературы:

1. Каратеев Д. Е. Ревматоидный артрит: методическое пособие по материалам Всероссийских конференций в рамках «12 октября – Всемирный день артрита» / Д. Е. Каратаев. – М.: издание 3-е, 2015. - 54 с.

2. Ali N. Protective effect of Chlorogenic acid against methotrexate induced oxidative stress inflammation and apoptosis in rat liver: An experimental approach / N. Ali // Chemico-Biological Interactions. – 2017. – P. 1-32.

3. Bilasy S. E. Myelosuppressive and hepatotoxic potential of leflunomide and 4 methotrexate combination in a rat model of rheumatoid arthritis / S. E. Bilasy // Pharmacological Reports. – 2014. – P. 1-13.

4. Custer R. P. Hepatotoxicity in Wistar Rats Following Chronic Methotrexate Administration: A Model of Human Reaction / R. P. Custer // Journal of the National Cancer Institute. – 1977. – Vol. 58. – № 4. – P. 1011-1017.

5. Khalifa M.M.A. Protective effects of phloridzin against methotrexate-induced liver toxicity in rats / M.M.A. Khalifa // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2017. – P. 529-535.

УДК 615.017

Бушмакина Е.М., Тихонова А.А.

**ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗМОЖНОЙ «ОСТРОЙ» ТОКСИЧНОСТИ
СУСПЕНЗИИ МАГНИТНЫХ НАНОЧАСТИЦ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ
ГЛИЦЕРОЛАТОМ ЖЕЛЕЗА, В ГЛИЦИРИНЕ Fe₃O₄ • Glyc (~10 мг/мл)
AMD – 1092 В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА БЕСПОРОДНЫХ МЫШАХ**

Кафедра фармакологии и клинической фармакологии
Уральский государственный медицинский университет
Екатеринбург, Российская Федерация

Bushmakina E.M., Tikhonova A.A.

**DETECTION OF THE POSSIBLE "ACUTE" TOXICITY OF A
SUSPENSION OF MAGNETIC NANOPARTICLES MODIFIED WITH IRON
GLYCEROLATE IN THE GLYCERIN Fe₃O₄ • Glyc (~10 mg / ml) AMD-1092
IN AN EXPERIMENT ON NON-PEDIGREED MICE**

Department of pharmacology and clinical pharmacology
Ural state medical university
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: bushmakina.liz@yandex.ru