

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ДІАЗОЛІНУ

О.А. Брейдак*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Кафедра гігієни та профілактичної токсикології (зав. - проф. Б.П. Кузьмін)***Реферат**

Мета. Дослідження можливих ембріотоксичних властивостей діазоліну. Антигістамінний препарат I покоління - діазолін використовується, переважно, для блокування гострих алергічних реакцій. Профіль безпеки діазоліну дозволив віднести препарат до списку безрецептурних лікарських засобів. Проте, діазолін не рекомендується приймати у період виношування дитини, особливо у першому і другому триместрах.

Матеріал і методи. Вивчення можливих ембріотоксичних властивостей діазоліну виконували на безпородних білих щурах-самках масою 180-240 г. У процесі вибору тварин для дослідів у самиць проводили дослідження естрального циклу. Перший день вагітності встановлювали за наявністю сперматозоїдів у мазках самиць. Дослідження ембріотоксичної дії діазоліну проводили в таких дозах 1/250 LD50 і 1/1250 LD50, що відповідає 40,0 мг/кг і 8,0 мг/кг. Препарат вводили внутрішньошлунково. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Облік результатів експерименту проводили при забої на 20-й день вагітності самок, враховуючи наступні показники: кількість жовтих тіл вагітності, кількість живих і мертвих плодів, кількість місць резорбції, стан плаценти, маса плодів, краніо-каудальні розміри.

Результати й обговорення. У дослідних тварин маса плодів та їх краніо-каудальний розмір, маса плацент та їх діаметр не мали вірогідних відмінностей від показників контрольних тварин. Показники передімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної летальності в дослідних групах не мали вірогідних відмінностей від показників у контролі. Такі показники ембріогенезу, як кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації та передімплантаційна загибель (%) суттєво не відрізнялися в контрольній та експериментальних групах.

Висновок. Діазолін при пероральному введенні упродовж 20 днів вагітності дозою у 40 мг/кг і 8 мг/кг маси тіла у вагітних щурів-самок не викликав ембріотоксичного ефекту

Ключові слова: діазолін, ембріотоксичність

Abstract

EXPERIMENTAL STUDY OF EMBRYOTOXIC EFFECT OF DIAZOLIN

A.A. BREYDAK

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim: investigation of possible embryotoxic properties of diazolin. Antihistamin medication of first generation - diazolin is mostly used for blocking acute allergic reactions. Safety profile of diazolin can be attributed to the list of OTC medicines. However, diazolin is not recommended during the period of pregnancy, especially in the first and second trimesters.

Material and Methods. The study of possible embryotoxic properties was carried out on the outbred white female rats weighing 180-240g. In the process of choosing animals for experiments their female estrous cycle was studied. The first day of pregnancy was determined by the presence of sperm in smears of females. The study of embryotoxic effect of diazolin was performed in doses 1/250 LD50 and 1/1250 LD50 corresponding to 40.0 mg/kg and 8.0 mg/kg. The preparation was administered intragastrically. Animals of the control groups received saline solution. Results of the experiment were recorded upon sacrifice of the animals on the 20th day of pregnancy; the following indicators were considered: number of yellow bodies of pregnancy; number of live and dead fetuses; number of sites of resorption; condition of the placenta; the mass of fetuses; cranial-caudal sizes.

Results and Discussion. In experimental animals, weight and cranial-caudal size of animals, weight and diameter of placentas showed no significant difference from control animals. Indicators of preimplantation, postimplantation and fetal mortality in the general experimental groups showed no significant differences from those in control groups. The number of corpora lutea, number of implantation sites and preimplantation deaths (%) actually did not differ in the experimental and control groups.

Conclusion. The oral administration of diazolin during 20 days of pregnancy at doses of 40 mg / kg or 8 mg / kg of body weight did not cause embryotoxic effect in pregnant female rats.

Keywords: diazolin, embryotoxic

Вступ

Антигістамінний препарат I покоління - діазолін використовується, переважно, для блокування гострих алергічних реакцій у ситуаціях, коли переважають реакції ранньої фази алергічного запалення: гостра алергічна кропив'янка, алергічний набряк Квінке, анафілактичний шок, гострі алергічні реакції на харчові продукти, укуси комах, профілактика та лікування алергічних та псевдоалергічних реакцій, обумовлених лікарськими засобами, сироваткова хвороба, алергічний риніт, кон'юнктивіт [1]. Профіль безпеки діазоліну дозволив віднести препарат до списку безрецептурних лікарських засобів. Проте, діазолін не рекомендується приймати у період виношування дитини, особливо у першому і другому триместрах. Згідно із інструкцією виробника, застосування діазоліну в період вагітності можливе у випадку, коли очікуваний ефект перевищує ризик

можливих побічних реакцій. Окрім того, діазолін може викликати у вагітних почуття нудоти і навіть блювання, що особливо небезпечно при токсикозах [2].

Мета праці: дослідження можливих ембріотоксичних властивостей діазоліну.

Матеріал і методи

Діазолін (3-Метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболіна нафталін-1,5-дисульфоната 5-нітро-8-хінолінол). Синоніми: Мебгідролін, Омерил. За зовнішнім виглядом - білий або білий із кремовим відтінком кристалічний порошок. Практично нерозчинний у воді. Середньосмертельна доза (DL50) діазоліну для білих щурів-самок > 10000,0 мг/кг. Вивчення можливих ембріотоксичних властивостей лікарського засобу виконували в центральній науково-дослідній лабораторії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за загальноприйнятими методами [3].

Під час проведення експериментів були дотримані основні положення Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та в інших наукових цілях, від 18.03.1986р., Директиви ЄС №609 від 24.11.1986р., наказу МОЗ України "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію питань з етики" №66 від 13.02.2006р., Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" 2006 р.

Експерименти проведено на безпородних білих щурах-самках масою 180-240 г, яких утримували в оптимальних умовах віварію (із забезпеченням температурного, світлового режиму). Тварини отримували збалансований корм із дотриманням встановленого режиму харчування, питну воду одержували без обмеження. У процесі вибору тварин для досліду у самиць проводили дослідження естрального циклу. Перший день вагітності встановлювали за наявністю сперматозоїдів у мазках самиць. Дослідження ембріотоксичної дії діазоліну проводили в таких дозах: 1/250 LD50 і 1/1250 LD50, що відповідає 40,0 мг/кг і 8,0 мг/кг. Препарат вводили внутрішньошлунково. Дозу розраховували на одиницю маси тіла самки. Контрольним тваринам вводили фізіологічний розчин. Вагітних щурів-самок утри-

мували в окремих клітках, забезпечивши їх необхідною підстилкою для влаштування гнізда. Із першого дня вагітності за тваринами встановлювали спостереження: контролювали стан і поведінку самок, реєстрували динаміку зміни маси тіла та тривалість вагітності. Паралельно вели спостереження за контрольною групою тварин. Облік результатів експерименту проводили при забої на 20-й день вагітності самок. Після евтаназії під легким ефірним наркозом тварин шляхом дислокації шийних хребців, робили розтин черевної порожнини та рогів матки, враховуючи наступні показники: кількість жовтих тіл вагітності, кількість живих і мертвих плодів, кількість місць резорбції, стан плаценти.

Плоди і плаценти зважували, вимірювали краніо-каудальну відстань. Після лапаротомії у тварин виділяли роги матки з яєчниками та переносили їх у чашку Петрі з фізіологічним розчином. За допомогою бінокулярної лупи проводили ретельний огляд яєчників, підраховували кількість жовтих тіл вагітності. Всі плоди і плаценти опускали в рідину Боуена для мікроанатомічного аналізу за методом Вільсона [3].

Статистичне опрацювання проводили за методом Стьюдента. Для кожного досліджуваного показника визначали середнє арифметичне (М) та стандартну похибку середнього арифметичного (m). Вірогідними вважали відмінності з рівнем значимості понад 95% ($p < 0,05$) [4].

Результати й обговорення

Проведеними дослідженнями встановлено, що внутрішньошлункове введення діазоліну упродовж 20 днів в дозах 1/250 DL50 (40,0 мг/кг) та 1/1250 DL50 (8,0 мг/кг) вагітним щурам-самкам не викликало їх загибелі та розвитку клінічної картини отруєння. Введення препарату не позначалося на тривалості вагітності самок, не було зафіксовано абортів та передчасних пологів. Маса тіла тварин зростала впродовж експерименту.

У ході проведення макроскопічного огляду плодів самок, які отримували діазолін під час усієї вагітності виявлено, що в усіх ембріонів контрольної та дослідних груп були відсутні вади лицевого і мозкового черепу. Сам череп мав овально-довгасту форму. Вушна раковина та повіки очей були закриті. Передня черевна стінка зарощена, без ознак пупкової грижі. Хвіст був зви-

Показники ембріогенезу при введенні діазоліну щурам-самкам

Показники	Дослідні групи				Контрольна група
	1/50 LD ₅₀	T	1/250 LD ₅₀	T	
	M±m		M±m		M±m
Кількість жовтих тіл	12,80±0,66	0,82	13,10±0,65	0,42	13,40±0,30
Кількість місць імплантації	11,00±0,83	1,44	11,70±0,40	1,11	12,30±0,37
Кількість живих плодів	10,20±0,70	1,14	10,80±0,39	0,54	11,10±0,37
Кількість резорбції	1,00±0,33	0,36	0,90±0,23	0,60	1,20±0,44
Загальна ембріональна смертність, %	19,60±4,48	0,70	18,30±2,12	0,65	15,50±3,78
Доімплантаційна смертність, %	11,20±3,40	0,80	10,50±2,54	0,70	8,00±2,56
Післяімплантаційна смертність, %	9,70±3,30	0,10	7,60±2,00	0,44	9,30±3,30
Маса плода, г	1,96±0,22	1,88	2,47±0,18	0,74	2,90±0,44
Краніо-каудальний розмір, мм	29,94±2,60	1,00	31,43±1,61	0,72	33,83±2,92
Маса плаценти, г	0,38±0,024	1,63	0,40±0,021	1,00	0,44±0,03
Діаметр плаценти, мм	13,70±0,25	0,83	13,54±0,24	0,70	13,30±0,23

чайної довжини. Кінцівки мали добре розвинуте плече, передпліччя, кість, стегно, гомілку та стопу. Положення, форма кінцівок, кількість пальців та їх розміри у ембріонів дослідних і контрольних перебували в межах норми. На шкірі були відсутні ознаки порушення пігментації.

У дослідних тварин маса плодів та їх краніо-каудальний розмір, маса плацент та їх діаметр не мали вірогідних відмінностей від показників контрольних тварин. Показники ембріогенезу при введенні діазоліну щурам-самкам наведено в табл.

Встановлено, що показники вагітних щурів-самок дослідних груп відповідали аналогічним показникам контрольних щурів-самок. Показники передімплантаційної, післяімплантаційної та загальної ембріональної летальності в дослідних групах не мали вірогідних відмінностей від показників у контролі. Такі показники ембріогенезу, як кількість жовтих тіл, кількість місць імплантації та передімплантаційна загибель (%) суттєво не відрізнялися в контрольній та експериментальних групах.

Висновок

Отримані результати дозволяють стверджувати,

що діазолін в дозах 8 мг/кг та 40 мг/кг маси тіла у вагітних щурів-самок не викликав ембріотоксичного ефекту.

Література

1. Kondyurina E.G., Elkina T.N., Gribanova O.A., Tatarenko Yu.A. Antihistamines are the first generation in pediatric practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2011; 22; 1357-1361. Russian (Кондюрина Е.Г., Елкина Т.Н., Грибанова О.А., Тагаренко Ю.А. Антигистаминные препараты первого поколения в педиатрической практике. *Русский медицинский журнал* 2011; 22; 1357-1361).
2. Diazolin during pregnancy. Russian: (Диазолин при беременности. <http://beremennost.net/diazolin-pri-beremennosti>) Дата останнього оновлення: 12 November 12 листопада 2015. Дата останнього доступу: 12 November 12 листопада 2015.
3. Experimental study embryotoxic action of drugs (metodychni rekomendacii) Kyiv, 2000. - 40 p. Ukrainian (Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів (методичні рекомендації) - Київ, 2000. - 40 с.).
4. Wilson J.G. Embryological considerations in teratology. In: Wilson JG, Warkany J, eds. *Teratology: Principles and Techniques*. Chicago: University of Chicago Press, 1965, 251-277.
5. Sernov L.N. Elements of Experimental Pharmacology / L.N. Sernov, V.V. Gatsura - Moskov., 2000. -315 p. Russian (Сернов Л.Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л.Н. Сернов, В.В. Гацура - Москва, 2000. - 315 с.).