



HAL
open science

Study of embryotoxic effects of intranasally administered desloratadine on laboratory animals

. . Alekhina, V. . Turkina, . . Grushka

► To cite this version:

. . Alekhina, V. . Turkina, . . Grushka. Study of embryotoxic effects of intranasally administered desloratadine on laboratory animals. *Medical perspectives (Medicni Perspektivi)*, 2017, 22 (1), pp.102-106. hal-01526350

HAL Id: hal-01526350

<https://hal.science/hal-01526350v1>

Submitted on 23 May 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

REFERENCES

1. Turos OI, Davydenko HM, Petrosian AA. et al. [Social health loss due to industrial air pollution]. Aktualni pytannia zakhystu dovkillia ta zdorovia naseleння Ukrainy: rezultaty naukovykh rozrobok. 2015;8-34. Ukrainian.
2. Air quality guidelines – global update 2005. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2006;484.
3. CMH. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Geneva, 2001;210. Available from: <http://libdoc.who.int/publications/2001/-924154550X.pdf>.
4. Kenessariyev U, Brody M, Golub A, et al. Cost of Air pollution in Kazakhstan: Human Health Risk Assessment. Journal of Environmental Protection. 2013;4:869-876.
5. Environment and Human Health: Joint EEA-JRS report. European Environment Agency. Copenhagen, 2013;112.
6. Framework plan for the development of monitoring of particulate matter in EECCA. WHO European Centre for Environment and Health. Bonn, 2006;40.
7. Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE: technical report. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2014;65.
8. Human health risk assessment. [Electronic resource]. Available from: <https://www.epa.gov/risk/human-health-risk-assessment>.
9. Report on the European Environment and Health Process (2010-2013). WHO Regional Office for Europe. Geneva, 2013;21.
10. Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP: technical report. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen, 2013;302.

Стаття надійшла до редакції
27.12.2016



УДК 612.646:615.218:615.9:616-092.9

**Т.А. Альохіна,
В.А. Туркіна,
О.І. Грушка**

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЕМБРІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ
ДЕЗЛОРАТАДИНУ НА ОРГАНІЗМ
ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН
ПРИ ІНТРАНАЗАЛЬНОМУ ШЛЯХУ
НАДХОДЖЕННЯ**

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна
Danylo Halytskiy Lviv National Medical University
Pecharska Str., 69, Lviv, 79010, Ukraine
e-mail: expertiza39@gmail.com*

Ключові слова: *ембріотоксичність, інтраназальне введення, дезлоратадин*
Key words: *embryotoxicity, intranasal administration, desloratadine*

Реферат. *Исследование эмбриотоксического действия дезлоратадина на организм лабораторных животных при интраназальном пути введения. Алёхина Т.А., Туркина В.А., Грушка О.И. Проведено исследование возможного негативного эффекта антигистаминного препарата третьего поколения, дезлоратадина, на антенатальное развитие плодов и показатели эмбриогенеза при интраназальном пути введения в организм лабораторных животных в дозах, которые соответствуют концентрациям 1,3 мг/м³ та 13, 0 мг/м³. В данных условиях эксперимента дезлоратадин не вызывает достоверных изменений показателей*

эмбриогенеза. Макроскопический осмотр плодов и плацент животных опытных групп не выявил аномалий и отклонений от физиологической нормы. Доза препарата, соответствующая концентрации $13,0 \text{ мг/м}^3$, вызвала уменьшение массы эмбрионов по сравнению с контрольной группой и показателями физиологической нормы, несмотря на хорошо развитую без видимых патологий плаценту. Это обуславливает необходимость углубленного изучения возможных тератогенных эффектов в условиях интраназального поступления дезлоратадина в дальнейшем.

Abstract. Study of embryotoxic effects of intranasally administered desloratadine on laboratory animals. Alekhina T.A., Turkina V.A., Grushka O.I. The study was conducted to detect possible changes in embryogenesis and negative effects of third generation antihistamine – desloratadine – after intranasal administration of 1.3 mg/m^3 and 13.0 mg/m^3 of the substance to laboratory animals during their prenatal period. In these circumstances, desloratadine does not cause any significant changes of embryogenesis parameters. Macroscopic examination of the fetus and placenta in animals of experimental groups did not reveal any pathology or physiological deviations from the norm. 13.0 mg/m^3 concentration of the drug caused a decrease in the weight of embryos in comparison with control group of animals and physiological data, despite a well developed, without visible pathology, placenta. This necessitates an in-depth study of possible teratogenic effects of intranasally administered desloratadine to laboratory animals.

Серед великої кількості сполук, що володіють ембріотоксичною дією, значне місце посідають лікарські засоби, зокрема антигістамінні препарати. Відомо, що вживання таких представників вищезазначеної групи медикаментозних препаратів, як меклизин та циклизин, на ранніх термінах вагітності призводить до резорбції плоду, а довготривалий прийом дифенгідраміну може призвести до виникнення абстинентного синдрому в новонародженої дитини [1].

Механізм дії лікарських засобів в умовах їх виробництва подібний тим побічним реакціям, які виникають під час тривалого та нерационального лікування хворих аналогічними препаратами. У працівників фармацевтичних підприємств ці реакції можуть проявлятися в більшій тяжкій формі, оскільки упродовж робочого часу вони можуть отримувати дозу, значно більшу за терапевтичну [4].

Водночас аналіз сучасних тенденцій фармацевтичного ринку показує зростання попиту на антигістамінні препарати системного застосування. А це, відповідно, є підставою для прогнозованого зростання обсягів їх виробництва вітчизняними підприємствами [2].

Зважаючи на вищезазначене, експериментальне дослідження ембріотоксичної дії антигістамінних препаратів на тваринах є необхідним етапом під час їх регламентування в повітрі робочої зони.

Метою цієї роботи було вивчення імовірної шкідливої дії антигістамінного препарату третього покоління, дезлоратадину, на антенатальний розвиток плодів та показники ембріогенезу при інтраназальному шляху введення в організм лабораторних тварин.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експериментальні дослідження ембріотоксичного ефекту дезлоратадину проводились на не-

лінійних самках білих щурів віком 3-3,5 місяці і масою тіла 180-230 г, які утримувались в умовах виварію Львівського національного медичного університету на стандартному раціоні харчування. Попередньо відбирали тварин зі стабільним естральним циклом за результатами мікроскопічного дослідження вагінальних мазків. Цих самиць у фазі проєструсу та еструсу для спарування підсаджували до самців у вечірній період у співвідношенні 2:1. Першим днем вагітності вважали день появи сперматозоїдів у вагінальному мазку.

Методом «сліпого ранжування» тварини були розподілені на три групи по 10 особин у кожній: дві дослідні та контроль. Дослідним тваринам за допомогою зонду інтраназально вводили в один і той же час доби упродовж 20 днів розчин дезлоратадину (розчинник – стерильний ізотонічний 0,9% розчин NaCl) у дозах, що відповідали концентраціям $1,3 \text{ мг/м}^3$ та $13,0 \text{ мг/м}^3$. Такі концентрації речовини є підпороговою та пороговою відповідно. Контрольна група інтраназально отримувала стерильний фізрозчин.

Тварин виводили з експерименту на 20-й день вагітності методом вертебральної дислокації хребців. При розтині підраховували кількість жовтих тіл, живих плодів та плацент, проводили морфометричні дослідження ембріонів. Визначали рівень доімплантаційної (1-13 доба) та постімплантаційної (з 14 по 20 добу) загибелі плодів [3].

В якості незалежної змінної за одиницю спостереження приймали дані, які були отримані при розтині однієї самки, та середні значення показника для одного посліду.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакету програми Microsoft Excel. Достовірність отриманих змін порівняльних величин (кількісних ознак) оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента при нормальному розподілі ознак та критерію Манна-Уїтні у випадках, коли мало місце відхилення закону

розподілу від нормального. За достовірні приймали зміни з рівнем значущості більше ніж 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні експерименту встановлено, що щоденне інтраназальне введення дезлоратадину вагітним самкам щурів у дозі, яка відповідає концентрації 1,3 мг/м³, не викликає клінічних ознак отруєння. Стан і поведінка піддослідних тварин не відрізняється від контрольної групи. Зареєстрований одиничний випадок абортів на 14 день отримання препарату.

У групі, якій вводили дезлоратадин у дозі, що відповідає концентрації 13,0 мг/м³, відмічені зміни клінічного стану тварин, зокрема підвищена реакція на зовнішні подразники, агресія, зниження апетиту.

Зважування вагітних самок кожні 10 днів експерименту показало, що дезлоратадин у дозі, яка відповідає концентрації 1,3 мг/м³, не впливає на динаміку маси тіла вагітних самок. Приріст ваги на 10 добу становив $\Delta m = (8,1 \pm 0,9)$ г та наближався до показника контрольної групи $\Delta m = (10,0 \pm 1,8)$ г. У тварин, які отримували препарат у концентрації 13,0 мг/м³ мало місце ста-

тистично достовірне зниження приросту маси майже в 4 рази – $\Delta m = (2,5 \pm 0,3)$ г порівняно з контролем. На 20-й день вагітності приріст мас самок дослідних груп наблизився до показників інтактних щурів, статистично достовірних змін не виявлено: $\Delta m = (11,7 \pm 2,8)$ г – для концентрації 1,3 мг/м³, $\Delta m = (14,4 \pm 2,4)$ г – для концентрації 1,3 мг/м³, $\Delta m = (15,8 \pm 3,5)$ г – контроль.

Вплив дезлоратадину на показники ембріогенезу самок білих щурів за умови інтраназального введення наведений у таблиці 1.

За даними таблиці 1 у дослідних групах відмічено суттєве зростання індексу загальної ембріональної смертності та зниження ступеня внутрішньоутробного виживання порівняно з контролем. Тварини, яким вводили дезлоратадин у дозі, що відповідає концентрації 13,0 мг/м³, мають більшу кількість резорбованих та мертвих плодів, вищий коефіцієнт післяімплантаційної загибелі порівняно з інтактними. Введення препарату в дозі, що відповідає концентрації 1,3 мг/м³, призводить до збільшення величини доімплантаційної смертності на тлі контрольної групи. Проте ці зміни є статистично недостовірними і мають випадковий характер.

Таблиця 1

Вплив дезлоратадину на показники ембріогенезу

Показники	Дослідні групи, концентрації, мг/м ³				Контрольна група
	1,3	критерій достовірності	13,0	критерій достовірності	
Кількість жовтих тіл	10,6±0,9	1,4 (t _{емп})	10,2±0,9	1,1 (t _{емп})	9,0±0,7
Кількість живих плодів	8,9±0,8	0,8 (t _{емп})	8,2±1,2	0 (t _{емп})	8,2±0,3
Кількість місць імплантації	9,1±0,9	0,8 (t _{емп})	9,3 ±0,9	1,0 (t _{емп})	8,3±0,3
Кількість мертвих плодів (всього на групу)	1,0	23,0 (U _{емп})	4,0	17,5 (U _{емп})	1,0
Кількість місць резорбції (всього на групу)	1,0	21,0 (U _{емп})	3,0	12,0 (U _{емп})	0,0
Загальна ембріональна смертність, %	15,8	12,5 (U _{емп})	20,0	11,0 (U _{емп})	7,3
Доімплантаційна смертність, %	14,0	13,5 (U _{емп})	8,0	15,5 (U _{емп})	6,0
Післяімплантаційна смертність, %	2,0	23,0 (U _{емп})	13,0	14,0 (U _{емп})	1,8
Ступінь внутрішньоутробного виживання, %	84,3	12,5 (U _{емп})	80,0	11,0 (U _{емп})	92,7

Макроскопічний огляд плодів та плацент тварин піддослідних та контрольної груп не виявив жодних вад та відхилень від фізіологічної норми. Всі частини тіла плодів були добре

розвинені, шкірні покриви не мали пігментації та зайвих включень.

Дезлоратадин у дозі, що відповідає концентрації 1,3 мг/м³, викликав незначне, але статистично

достовірне збільшення середніх краніо-каудальних розмірів плодів порівняно з контрольною групою (табл. 2). Ймовірно, цей факт можна розглядати лише як індивідуальну особливість у цієї групи самиць, оскільки цей показник не

виходить за межі середніх показників норми для лабораторних тварин [5], а решта показників, що вивчались, не мали достовірних відмінностей від таких у інтактних тварин.

Таблиця 2

Результати морфометричного дослідження плодів після інтраназального введення дезлоратадину

Показники	Дослідні групи, концентрація, мг/м ³				Контрольна група
	1,3	t	13,0	t	
Маса плоду, г	2,38±0,08	0,6	1,93±0,14	2,5*	2,31±0,08
Розмір плоду, мм	30,61±0,59*	2,5*	28,22±0,53	0,2	28,38±0,68
Маса плаценти, г	0,51±0,02	0,7	0,58±0,03	3,0*	0,49±0,02
Розмір плаценти, мм	12,01±0,19	1,9	13,08±0,88	0,6	12,57±0,22
Плодово-плацентарний індекс	0,22±0,01	0,9	0,31±0,3*	3,3*	0,22±0,01

Доза препарату, що відповідала концентрації 13,0 мг/м³, призвела до зниження маси плодів відносно контролю, в той час як щодо маси плаценти спостерігалось статистично достовірне, хоч і незначне збільшення. Тобто, незважаючи на добре розвинуту без візуальних паталогій плаценту, ембріони мали масу нижчу порівняно з контрольною групою та з показниками норми для лабораторних тварин [5]. Для всебічної оцінки такої ситуації є необхідність у вивченні можливого тератогенного впливу сполуки та аналіз формування скелету і внутрішніх органів

ембріонів. Саме це завдання планується виконати на наступних етапах дослідження.

ПІДСУМОК

Інтраназальне введення дезлоратадину в дозах, що відповідають концентраціям 1,3 мг/м³ та 13,0 мг/м³, не призводить до достовірних змін у показниках ембріогенезу. Однак залишається відкритим питання тератогенного ефекту при більшій концентрації препарату, що планується дослідити в найближньому майбутньому.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология лекарственных средств при беременности, в родовом и послеродовом периодах / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // Фарматека. – 2002. – № 6. – С. 22–27.
2. Глущенко А.В. Аналітичний огляд сучасних антигістамінних препаратів // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т. 16, № 3. – С. 187-190.
3. Экспериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів (методичні рекомендації). – Київ. 2000. – 40 с.

4. Замбрицкий О.Н. Гигиена труда в аптечных организациях и на предприятиях фармацевтической промышленности: учеб.-метод. пособие / О.Н. Замбрицкий, Н.Л. Бацукова. – Минск: БГМУ, 2014. – 52 с.
5. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / И.М. Трахтенберг, Р.Е. Сова, В.О. Шефтель, Ф.А. Оникиенко. – Москва: Медицина, 1991. – 203 с.

REFERENCES

1. Belousov YuB, Leonova MV. [Clinical pharmacology of drugs during pregnancy, prenatal and postnatal periods]. Farmateka. 2002;6:22-27. Russian.

2. Glushhenko AV. [The analytical review of modern antiallergic preparations]. Ukranskij Medychnyj al'manah. 2013;3:187-90. Russian.

3. Experimental study of embryotoxic action of drugs (guidelines)]. Kiev, 2000;40. Ukrainian.

4. Zambrzhitskiy ON, Batsukova NL. [Occupational Health in pharmacy organizations and the pharmaceutical industry enterprises: a training handbook]. Minsk, BGMU, 2014;52. Russian.

5. Trakhtenberg IM, Sova RE, Sheftel' VO, Onikienko FA. [The rules in toxicology problem (modern concepts and methodological approaches, the basic parameters and constants)]. Moskva, "Medicina", 1991;203. Russian.

Стаття надійшла до редакції
04.04.2016



УДК 613.96:316.624.2-053.2/6

С.А. Щудро

СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИЙ СТАТУС Й АНТИСОЦІАЛЬНА ПОВЕДІНКА ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра гігієни та екології
(зав. – д. мед.наук, проф. Н.І. Рублевська)
вул. Дзержинського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Hygiene and Ecology
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine

Ключові слова: діти, підлітки, антисоціальна поведінка, соціально-економічний статус, психологічні особливості, огляд

Key words: children, teenagers, antisocial behavior, socio-economic status, psychological features, review

Реферат. Социально-экономический статус и антисоциальное поведение детей и подростков. Щудро С.А. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) и ряд проведенных мета-анализов подтвердили наличие взаимосвязи между социально-экономическим статусом детей и подростков и их антисоциальным поведением и выделили роль таких факторов, как их психологические особенности, возраст и пол. Клиническое и психологическое обследование подростков дало возможность выделить у них такие типы формирования личности: агрессивный, лабильный, с «отсутствием тормозов», сексуально-фиксированный, истероидный, апатический, шизоидный, паранойяльный. К факторам, вызывающим антисоциальное поведение у подростков, относят процессы социализации, наличие или отсутствие внимания родителей к воспитанию, межличностное взаимодействие подростков и их родителей, депрессию у матери или отца, генетические и фенотипические (внешние) факторы. Показано, что генетические факторы, влияющие на антисоциальное поведение подростков, были более выраженными в богатых семьях, тогда как фенотипические (внешние) – в бедных семьях. В общем, обзор проведенных исследований показал, что существует необходимость углубленного изучения взаимодействия социально-экономических и биологических факторов для понимания процесса формирования антисоциального поведения детей и подростков.

Abstract. Socio-economic status and antisocial behavior of children and teenagers. Schudro S.A. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and a number of conducted aim analyses, confirmed the presence of intercommunications between socio-economic status of children and teenagers and their antisocial behavior and