

ფარმაცოლოგიურ პრეპარატ „ამფიცეზინის“ ზოგადტოქსიკური, ადგილობრივ გამაღიზიანებელი და მაალერგიზებელი მოქმედების ექსპერიმენტული შესწავლა

ირაკლი ნადირაძე¹, ნუგზარ ჯოგლიძე², ნოდარ ჩიგოგაძე³, გიორგი გოგბაძე²

¹საქართველო-ისრაელის ერთობლივი კლინიკა „გიდმედი“

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

³საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

აბსტრაქტი

თაგვებზე ექსპერიმენტული კვლევისათვის დადგენილი იყო „ამფიცეზინის“ სადღეღამისო დოზა - 0,25 მლ/კგ.

პრეპარატის მწვავე ტოქსიკურობა შესწავლილი იქნა ალბინოს თაგვებზე ფარმაცოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების მიხედვით. კვლევის მიზანი იყო მწვავე ტოქსიკურობის სასიკვდილო დოზის (LD₅₀) დადგენა და, ასევე, ტოქსიკურობის ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია. დაკვირვება ხორციელდებოდა „ამფიცეზინის“ მიღებისას და ორი საათის განმავლობაში, რა დროსაც ინტეგრალური მაჩვენებლების არავითარი გადახრა ნორმიდან არ დაფიქსირებულა. დაკვირვების პერიოდში ყველა ცხოველი ჯანმრთელია, აქტიური, მათი ორიენტირება გარემოში, ყნოსვითი რეაქციები და მოძრაობითი უნარი ნორმაშია. დაკვირვების 14 დღის განმავლობაში ცხოველების დაცემა რეგისტრირებული არ არის.

„ამფიცეზინის“ ადგილობრივად გამაღიზიანებელი მოქმედება შესწავლილი იქნა ორივე სქესის თეთრ თაგვებზე. ექსპერიმენტის დაწყებამდე 1 დღით ადრე ვახდენდით ცხოველების ზურგზე ბეჭებს შუა 2 სმ² კანის დეპილაციას; ცხოველებს რანდომიზებულად განაწილებით 2 ჯგუფად და ვათავსებდით ერთნაირ პირობებში. შედეგად, კანის ზედაპირზე არ დაფიქსირებულა გაღიზიანების ან კონტაქტური დერმატიტის ნიშნები (ჰიპერემია, შეშუპება, ნაპრალები, სისხლჩაქცევები და ეპიდერმისის აქერცვლა).

„ამფიცეზინის“ შესაძლო ალერგიული თვისებების გამოვლენისათვის გამოყენებული იქნა კანის სენსიბილიზაცია ხანგრძლივი ყოველდღიური აპლიკაციებით, რაც სავარაუდო ალერგიული თვისებების გამოსამჟღავნებლად და მიღებული. შედეგად, 14-ჯერადი აპლიკაციის პროცესში, ისევე როგორც მისი შეწყვეტიდან 7 დღის განმავლობაში, გაღიზიანების ან დერმატოზის მოვლენები არ

დაფიქსირებულა. ამგვარად, მიღებული შედეგების მიხედვით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ „ამფიცეზინი“ არ ხასიათდება სენსიბილიზაციის გამოწვევი თვისებებით.

ზოგადად, ექსპერიმენტმა ცხადყო, რომ ფარმაკოლოგიურ პრეპარატ „ამფიცეზინს“ მწვავე ტოქსიკურობა, ალერგიულობა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობა არ ახასიათებს.

საკვანძო სიტყვები: „ამფიცეზინი“, თეთრი თავგები, მწვავე ტოქსიკურობა, ადგილობრივად გამაღიზიანებელი თვისებები, მაალერგიზებული მოქმედება

კვლევა ტარდებოდა თეთრ თავგებზე შემდეგი სქემით:

1. „ამფიცეზინი“-ს მწვავე ტოქსიკურობის შესწავლა.
2. „ამფიცეზინი“-ს გამაღიზიანებელი თვისებების შესწავლა.
3. „ამფიცეზინი“-ს მაალერგიზებული მოქმედების შესწავლა.
4. დასკვნა.

1. „ამფიცეზინი“-ს მწვავე ტოქსიკურობის შესწავლა თეთრ თავგებზე

დადგენილი იყო „ამფიცეზინი“-ს სადღეღამისო დოზა თავგებისათვის 0,25 მლ/კგ.

ფარმაკოლოგიურ პრეპარატ „ამფიცეზინი“-ს მწვავე ტოქსიკურობა შესწავლილი იქნა ალბინოს თავგებზე ფარმაკოლოგიური საშუალებების უსაფრთხოების წინაკლინიკური შეფასების წესების მიხედვით.

კვლევის მიზანი იყო მწვავე ტოქსიკურობის - სასიკვდილო დოზის (LD₅₀) დადგენა და ასევე ტოქსიკურობის ცალკეული სიმპტომების რეგისტრაცია.

მასალა და მეთოდიკა: დაკვირვება ტარდებოდა რანდომიზირებულ 12 თეთრ ლაბორატორიულ თავგზე, რომლებიც განაწილდა 2 ჯგუფში თანაბარი რაოდენობით. სხეულის მასა ყველა ჯგუფში იდენტურია და საშუალოდ შეადგენს 25,2 ± 1,7 გ-ს. ცხოველების შენახვა ხდებოდა ვივარიუმის პირობებში კარანტინის ვადებისა და კვების რაციონის სრული დაცვით.

I ჯგუფის ცხოველებს ეძლეოდათ საკვლევი პრეპარატი 20-ჯერ გაზრდილი დოზით პერორალურად სასმელ წყალთან ერთად.

II საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებს ექსპერიმენტის პირობებით განსაზღვრულ დროში ეძლეოდათ ფიზიოლოგიური ხსნარი საკვლევი პრეპარატის გარეშე.

დაკვირვება ხდებოდა საკვლევი პრეპარატის მიღებიდან 1- წუთის, 1, 2, 4 საათის განმავლობაში და შემდეგ ყოველდღიურად დღეში ერთხელ 14 დღის განმავლობაში.

„ამფიცეზინი“-ს ზოგადრეზორბციული ტოქსიკური ეფექტების შეფასება ხდებოდა ირვინის შკალის მიხედვით: გარემოში გათვითცნობიერება, ორიენტირება და ყნოსვითი რეაქციები, განწყობა-ემოციურობა (მოუსვენრობის გაღრმავება, აგრესიულობა), მოძრაობითი უნარი; ცნს-ის აგზნება (შეკრთომა, კუდის გაშეშება, კანკალი, კრუნჩხვა); პოზა (პროსტრაცია, შებოჭილობა, კიდურების მდგომარეობა - მოხრილი, გაშლილი); მოტორული დისკოორდინაცია (ბარბაცი, უჩვეულო სიარული, დგომის რეფლექსი); კუნთოვანი ტონუსი (ჩაჭიდულობის ძალა, ჩაზნექილი ზურგი, მუცლის დაჭიმულობა); რეფლექსები (ნიჟარას, რქოვანას, იპსილატერული მოხრის რეფლექსი); ავტონომიური რეაქციები (გუგა, ქუთუთოები, ეგზოფთალმი, შარდვა, ნერწყვდენა, ცრემლდენა, აბურძგვნა, კანის ფერი ნიჟარაზე), ციანოზი ან ჰიპერემია, გულის ცემის და სუნთქვის სიხშირე, მყისიერი ან დაყოვნებული სიკვდილი. სხეულის მასის ნამატის კონტროლი ხორციელდებოდა ცდის დაწყების დღეს და შემდგომ ყოველ მე-7 დღეს.

დაკვირვება ხორციელდებოდა საკვლევი პრეპარატის მიღებისას და ორი საათის განმავლობაში, რა დროსაც ინტეგრალური მაჩვენებლების არავითარი გადახრა ნორმიდან არ დაფიქსირებულა.

დაკვირვების პერიოდში ყველა ცხოველი ჯანმრთელია, აქტიური. დაკვირვების მთელ პერიოდში საცდელი ცხოველების ორიენტირება გარემოში, ყნოსვითი რეაქციები და მოძრაობითი უნარი ნორმაშია. არ აღინიშნება მოუსვენრობა და აგრესიულობა, შენარჩუნებულია ნორმალური პოზა, მოტორული აქტიურობა, კუნთოვანი ტონუსი, რეფლექსები გარე გაღიზიანებაზე (ხმაური, სინათლე, შეხება, ტკივილი). ავტონომიური რეაქციები ნორმის ფარგლებშია, სუნთქვისა და გულისცემის სიხშირე საწყის მაჩვენებლებს შეესაბამება. თვალთ შესამჩნევი გამოვლინებები არ აღინიშნება. თავგების სხეულის წონის ნამატი არ განსხვავდებოდა საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებლებისაგან. თავგები ნორმალურად მოიხმარდნენ საკვებსა და წყალს. დაკვირვების 14 დღის განმავლობაში ცხოველების დაცემა რეგისტრირებული არ არის. თავგების კვდომის არარსებობის შედეგად შეუძლებელი გახდა LD₅₀-ის ზუსტი გათვლა.

მაკროსკოპულად: თავგების ბეწვის საფარი სუფთა, სწორი განლაგება, კიდურებისა და ყურების კანი ვარდისფერი, სუფთა. დათვალიერებისას თმის ბუდობრივი ცვენის კერები არ იყო აღმოჩენილი. ბუნებრივი ხვრელებიდან გამონადენი არ აღენიშნებათ. შინაგანი ორგანოები განლაგებულია სწორად. ქსოვილები სუფთა, ცხიმოვანი ქსოვილი საშუალოდაა განვითარებული. სეროზული გარსების ზედაპირი ნამიანი, კრიალა, გარსები გამჭვირვალეა. მიოკარდიუმი მკვრივი, პარკუჭების ღრუ ცარიელია, ენდოკარდიუმი სუფთა. ფილტვები ვარდისფერი, ჰაეროვანი (წყალში არ იძირება), პარენქიმაში სისხლჩაქცევები არ აღინიშნება. ღვიძლი და ელენთა გადიდებული არ არის.

ზედაპირი სადა, ნამიანი, კრიალა, განაკვეთზე ანაფხეკს არ იძლევა. თირკმლების კაფსულა ადვილად სცილდება, ორივე თირკმლის ზედაპირი სადა, განაკვეთზე ქერქოვანი და ტვინოვანი ნივთიერება ადვილად გასარჩევია. შარდის ბუშტი სავსეა, შარდი გამჭვირვალე.

2. „ამფიცეზინი“-ს ადგილობრივად გამაღიზიანებელი თვისებების შესწავლა

ადგილობრივად გამაღიზიანებელი მოქმედება შესწავლილი იქნა ორივე სქესის თეთრ თაგვებზე ($n=12$, სხეულის მასა $28,2 \pm 2,4$ გ).

ექსპერიმენტის დაწყებამდე 1 დღით ადრე ვახდენდით ცხოველების ზურგზე ბეჭებს შუა 2 სმ² კანის არის დეპილაციას. ცხოველებს რანდომიზებულად ვანაწილებდით 2 ჯგუფად ($n=6$) და ვათავსებდით ერთნაირ პირობებში.

24 საათის შემდეგ ვახდენდით საკვლევი პრეპარატის 0.05 მლ/ცხოველზე 1% ხსნარის (საცდელი ჯგუფი) ან ფიზიოლოგიური ხსნარის იგივე რაოდენობით (საკონტროლო ჯგუფი) შეხელას. შემდეგ დაკვირვებას ვაწარმოებდით 3 დღის განმავლობაში. მე-4 დღეს ხდებოდა „ამფიცეზინი“-ს ხსნარის განმეორებითი აპლიკაცია 10-ჯერ გაზრდილი დოზით (0.5 მლ ცხოველზე) შემდგომი დაკვირვებით კვლავ 3 დღის განმავლობაში.

შედეგები: ყველა ცხოველის ზოგადი მდგომარეობა, მოძრაობითი აქტივობა, საკვებისა და წყლის მოხმარება ცდის განმავლობაში უცვლელი აღმოჩნდა. არც აპლიკაციის დღეს და არც შემდგომ პერიოდში კანზე გაღიზიანების ნიშნები არ გამოვლენილა. ამავე ზედაპირის განმეორებითმა დამუშავებამ პროდუქტის 10-ჯერ გაზრდილი დოზით არ გამოავლინა ცვლილებები ქცევასა და ზოგად მდგომარეობაში. კანის ზედაპირზე არ დაფიქსირებულა გაღიზიანების ან კონტაქტური დერმატიტის ნიშნები (მკვეთრი ჰიპერემია, შემუშპება, ზედაპირული ნაპრალები, წერტილოვანი სისხლჩაქცევები ან ეპიდერმისის აქერცვლა).

დასკვნა: ფარმაცევტული პრეპარატი „ამფიცეზინი“ არ იწვევს კანის გაღიზიანებას და კონტაქტური დერმატიტის განვითარებას ვირთაგვებში და შესაბამისად არ ხასიათდება ადგილობრივად გამაღიზიანებელი მოქმედებით.

3. „ამფიცეზინი“-ს მაალერგიზებული მოქმედების შესწავლა

პროდუქტის შესაძლო ალერგიული თვისებების გამოვლენისათვის გამოყენებული იქნა კანის სენსიბილიზაცია ხანგრძლივი ყოველდღიური აპლიკაციებით, რაც სავარაუდო ალერგიული თვისებების გამოსამჟღავნებლად მიღებული.

მასალა და მეთოდები: ცდებში გამოყენებულ იქნა ორივე სქესის უჯიშო თეთრი ლაბორატორიული თაგვები ($n=10$, სხეულის საშუალო მასა $25,2 \pm 2,6$ გ). ექსპერიმენტის განმავლობაში ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის პირობებში, კვების სტანდარტული რაციონი დაცული იყო.

ექსპერიმენტის დაწყებამდე 1 დღით ადრე ვახდენდით ცხოველების მარჯვენა ბეჭის არეში კანის დაახლოებით 2 სმ^2 დეპილაციას. მომდევნო 14 დღის განმავლობაში ყოველდღიურად ხდებოდა პრეპარატის 1% ხსნარის 0,1 მლ შეხელა და დამუშავებული ზედაპირის დათვალიერება. ასევე ყოველდღიურად ფასდებოდა ცხოველების ზოგადი მდგომარეობა და ქცევა.

პირველი აპლიკაციიდან მე-7 დღეს ყველა ცხოველზე მოვახდინეთ სიმეტრიული მარცხენა ბეჭის დეპილაცია და 24 საათის შემდეგ პრეპარატის 10-ჯერ გაზრდილი „კრიტიკული“ (10% ხსნარის 0,1 მლ) ერთჯერადი დოზის შეხელა სენსიბილიზაციის გამოსავლენად. შესაძლო დაუყოვნებელი ალერგიული რეაქციებისა ან დაყოვნებული ჰიპერმგრძნობელობის გამოვლენის მიზნით კანზე ზედაპირული დაკვირვება ვაწარმოეთ „კრიტიკული“ დოზის აპლიკაციიდან პირველად 30-ე წუთზე, ხოლო შემდეგ 24, 48 და 72 სთ-ის შემდეგ. თაგვის კანში „ამფიცეზინი“-ს 14-ჯერადი აპლიკაციის პროცესში ისევე, როგორც მისი შეწყვეტიდან 7 დღის განმავლობაში, გაღიზიანების ან დერმატოზის მოვლენები არ იყო შემჩნეული; ბეჭის განახლება ინტენსიური იყო, რის გამოც აღნიშნული 14 დღიანი პერიოდის განმავლობაში განმეორებითი დეპილაცია გახდა საჭირო. დამუშავებულ კანზე „კრიტიკული“ დოზის შეხელამ არ გამოიწვია არც დაუყოვნებელი ალერგიული რეაქციები 30 წუთის ფარგლებში, არც მოგვიანებით ვადებში დაყოვნებული ჰიპერმგრძნობელობის ნიშნები, რომლებიც ზედაპირის გაწითლებით, შეშუპებით ან წვრილი წერტილოვანი დესკვამაციით შეიძლებოდა ყოფილიყო გამოხატული.

ამგვარად, მიღებული შედეგების მიხედვით შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ფარმაკოლოგიური პრეპარატი „ამფიცეზინი“, არ ხასიათდება სენსიბილიზაციის გამომწვევი თვისებებით და, ამგვარად, განმეორებითი გამოყენებისას ალერგიული მოქმედება არ ექნება. ამავე დროს უნდა აღინიშნოს, რომ არ არის გამორიცხული ცალკეულ შემთხვევებში ინდივიდუალური ჰიპერმგრძნობელობის გამოვლინება.

4. დასკვნა

ამრიგად, ექსპერიმენტმა ცხადყო, რომ ფარმაკოლოგიურ პრეპარატ „ამფიცეზინს“ მწვავე ტოქსიკურობა, ალერგიულობა და ადგილობრივი გამაღიზიანებლობა არ ახასიათებს.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. Nadiradze I.; Chigogidze N. Creation of new metastasis inhibitors and oncological diseases Chemotherapy. Georgian patent: P20197005 B (17.07.2019).
2. Nadiradze I.; Chigogidze Nk. Essentially new inhibitors of metastasis of malignant tumors for chemotherapy-sparing treatment//Global J. of Cancer Therapy - USA2021, 7(1): 016-030.
3. Nadiradze I.; Chigogidze N. „AMPHICEZINE”. New approaches to fighting cancer preliminary Theoretical and experimental (in vitro) message. Georgian Medical news. Tbilisi-New York, 2021 N9(318), 156-159.
4. Otulakowski L., Trzebicka B. Aggregation of Thermoresponsive Polymethacrylates in a Dulbecco's Modified Eagle Medium and its Salts. Polymers (Basel). 2023 Aug 29;15(17):3587. doi: 10.3390/polym15173587.
5. Cereceda L., Cardenas JC, Khoury M, Silva-Pavez E, Hidalgo Y. Impact of platelet-derived mitochondria transfer in the metabolic profiling and progression of metastatic MDA-MB-231 human triple-negative breast cancer cells. Front Cell Dev Biol. 2024 Jan 12; 11:1324158. doi: 10.3389/fcell.2023.1324158.