

**Лунік Олег Сергійович**

7 група, 2 курс, Фармація

lunicoleg@ex.ua

**Махрова Євгенія Григорівна**

кандидат фізико-математичних наук, доцент, доцент кафедри біологічної фізики та медичної інформатики, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

## **СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ ВІРОГІДНОСТІ ВПЛИВУ ТІОТРИАЗОЛІНУ ЗА УМОВ ТОКСИЧНОЇ ДІЇ НАНОХРОМУ ЦИТРАТУ**

**Анотація:** У статті було досліджено компенсування токсичних властивостей хімічних речовин в нанометровому діапазоні, а саме токсичної дії нанохрому цитрату шляхом проведення оцінки вірогідності такого компенсування за допомогою статистичного аналізу даних методом аналізу таблиць спряженості ( $\chi^2$ ). Для цього разом із відповідними спеціалістами було проведено моделювання токсичної дії нанохрому цитрату на щурів за допомогою одноразового введення його сублетальних та летальних доз та з метою корекції даної токсичної дії було введено тіотриазолін. Статистично було оцінено вплив тіотриазоліну на токсичну дію нанохрому цитрату на щурів. Проведений статистичний аналіз даних методом аналізу таблиць спряженості ( $\chi^2$ ) показав, що одноразове введення тіотриазоліну дає позитивний ефект, проте він є незначним і проявляється лише при максимальній токсичній дії нанохрому цитрату (летальній дозі), при сублетальних дозах одноразове введення тіотриазоліну є малоефективним.

**Ключові слова:** нанохрому цитрат; тіотриазолін; щури; статистичний аналіз; аналіз таблиць спряженості ( $\chi^2$ ).

**Вступ.** На сучасному етапі розвитку науки велике значення мають наномолекулярні технології завдяки своїм унікальним властивостям. Хімічні речовини в нанометровому діапазоні набувають принципово нових властивостей, що розширює можливість їх застосування [7; 8]. Однак розвиток нанотехнологій та отримання нових наноматеріалів спонукає науковців до дослідження їх безпеки з метою уникнення можливих згубних впливів як для здоров'я людини, так і для навколишнього середовища [8].

Український державний науково-дослідницький інститут нанотехнологій і ресурсозбереження шляхом електроімпульсованої аквананотехнології отримали органічну сполуку нанохрому цитрат [9]. Така сполука хрому як життєво необхідного елементу [10; 11] викликала інтерес щодо вивчення її властивостей та використання в біології та медицині. Доведено, що використання

наночастинок хрому як харчової добавки покращує апетит та збільшує приріст маси тіла тварин. Проте спостерігається низка побічних дій, що супроводжуються високотоксичністю цієї сполуки при різних шляхах введення.

Висока токсичність органічної сполуки нанохрому цитрат є доволі значним недоліком при її використанні. Отже актуальним є вирішення даної проблеми шляхом призначення поряд із нанохрому цитратом препарату, який має атоксичну дію, що буде компенсувати вказаний недолік, наприклад тіотриазоліну. З іншого боку потрібно оцінити ефективність такої компенсації.

В медичній практиці тіотриазолін почали використовувати з кінця минулого століття як метаболітотропний препарат з політропним спектром терапевтичної дії. Лікарський засіб посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окислення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ, активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зменшує чутливість міокарда до катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції серця, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу міокарда, в наслідок чого проявляє імуностимулюючу, кардіопротекторну, гепатопротекторну, нефропротекторну та інші дії [4; 5]. Крім того тіотриазолін проявляє антитоксичну дію при інтоксикаціях важкими металами [10].

Отже, рішенням щодо підвищення атоксичної дії нанохрому цитрату могло б стати комбіноване призначення цього препарату з відчизняним лікарським засобом тіотриазолін (морфолінієва сіль-3-метил-1,2,4-триазолін-5-тіооцтової кислоти). З хімічної точки зору його фармаконом є ядро триазолу, що має високореакційні неподілені р-електрони. Атом сірки в молекулі володіє деякою надлишковою електронною густиною через нееквівалентний вплив на нього гетероциклу і карбонільної групи. В наслідок такої будови тіотриазолін має високу біоактивність [1; 11].

Незважаючи на це, наявність у тіотриазоліна протекторної активності на тотальну токсичність та біохімічної детоксикації за дії токсичних доз нанохрому цитрату ще не вивчались; не було проведено аналізу вірогідності впливу тіотриазоліну за умов токсичної дії нанохрому цитрату.

**Метою** роботи є аналіз вірогідності біохімічної детоксикації за рахунок впливу тіотриазоліну на загальну токсичність дії сублетальних та летальних доз нанохрому цитрату.

**Методи дослідження.** Дослідження проводили разом із відповідними спеціалістами на 36 самцях білих лабораторних щурів масою 175-200 г. Піддослідним було проведено моделювання токсичної дії нанохрому цитрату за допомогою одноразового внутрішньоочеревинного введення його сублетальних та летальних доз [13], а саме: 3 мг/кг було введено 12 щурам, 4,5 мг/кг було введено 12 щурам, 5 мг/кг було введено 12 щурам. Через 2 години після одноразового введення нанохрому цитрату щурів було розділено на дві групи: група дослідження – 18 щурів: по 6 щурів з кожною окремою сублетальною або летальною дозою нанохрому цитрату, яким для корекції токсичності з лікувально-профілактичною метою внутрішньоочеревино вводили тіатризолін впродовж тижня в дозі 150 мг/кг [12]; та контрольна група – 18 щурів: по 6 щурів з кожною окремою сублетальною або летальною дозою нанохрому цитрату, яким внутрішньоочеревино вводили воду для ін'єкцій.

За тваринами проводилось спостереження на протязі двох тижнів після введення нанохрому цитрату. Всі маніпуляції на тваринах були проведенні у приналежній відповідності з рекомендаціями Державного експертним центром Міністерства охорони здоров'я України з доклінічного вивчення лікарських засобів [3] та Європейської конвенції по захисту тварин що використовуються в дослідницькій практиці.

У піддослідних вивчали вплив тіотриазоліну на токсичність нанохрому цитрату при його введенні в сублетальних та летальних дозах таким чином: данні про кількість дослідних тварин, що вижили, порівнювались з кількістю

дослідних тварин, що померли, а також з отруєними нанохрому цитратом та з контрольними особинами.

За отриманими з дослідження даними було проведено статистичний аналіз за допомогою методу аналізу таблиць спряженості ( $\chi^2$ ) з використанням електронних таблиць Microsoft Excel.

**Результати й обговорення.** В результаті проведеного дослідження було встановлено, що після одноразового введення нанохрому цитрату в сублетальних та летальних дозах у тварин пригнічувалась рухова активність, утруднювалось дихання, виникали тонічні судоми. Загибель тварин наставала на 2-3 добу на основі загального пригнічення. Введення тіотриазоліну з лікувальною метою на основі сублетальних та летальних доз нанохрому цитрату значно зменшило загальну інтоксикацію, подовжуваність життя тварин, летальність наставала пізніше – на 6-8 добу.

Результати дослідження наведені у таблиці.

Таблиця 1

Вплив тіотриазоліну на виживаність щурів на тлі введення токсичних і летальних доз нанохрому цитрат та вірогідність даного впливу

Сублетальні та летальні дози нанохрому цитрату	Контрольна група (Нанохрому цитрат) (неліковані тварини)	Група дослідження (Нанохрому цитрат + тіотриазолін) (ліковані тварини)	$\chi^2$
	вижило / загинуло	вижило / загинуло	
Нанохрому цитрат 3 мг/кг	6/0	6/0	0 P>0,05
Нанохрому цитрат 4,5 мг/кг	3/3	5/1	1,5 P>0,05
Нанохрому цитрат 5 мг/кг	0/6	5/1	8,571 P<0,001
$\Sigma$	9/9	16/2	6,41 P<0,05

З предсталеної таблиці видно, що при введенні сублетальних доз нанохрому цитрату (3 мг/кг та 4,5 мг/кг) при проведенні статистичного аналізу даних методом аналізу таблиць спряженості ( $\chi^2=0$  та 1,5) достовірної різниці між групами лікованих та нелікованих тварин не було виявлено (P>0,05). При

введенні летальної дози нанохрому цитрату (5 мг/кг) виживаність лікованих тварин була достовірно більшою ( $P < 0,001$ ).

В загальному при введенні тіотриазоліна за умов дії сублетальних та летальних доз нанохрому цитрату смертність піддослідних тварин була достовірно меншою, ніж у нелікованих ( $P < 0,05$ ).

Отже, можна зробити висновок, що одноразове введення тіотриазоліну дає позитивний ефект при корекції токсичної дії токсичних доз нанохрому цитрату, проте він є незначним і проявляється лише при максимальній токсичній дії нанохрому цитрату (летальній дозі), при сублетальних дозах одноразове введення тіотриазоліну є малоефективним.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Библик Е.Ю. Тиотриазолин – потенциальное лекарственное средство с детоксикационной активностью / Е.Ю. Библик, К.А. Фомина, М.В. Ющак // Український медичний альманах. – 2009. - Т.12. - №1. - С.213-117.
2. Веревкина И.В. Колориметрический метод определения HS-груп и S-S-связей в белках при помощи 5,5-дितिобис(2-нитробензойной кислоты) // И.В. Веревкина, А.И. Точилькин, Н.А. Попова // Современные методы в биохимии – М. : Медицина, 1977. - С.223-231.
3. Доклінічні дослідження лікарських засобів ( методичні рекомендації) / за ред. О.В. Стефанова. –К.: Авіцена, 2001. - С.528.
4. Копчик Т.Г. Фармакологические эффекты тиотриазолина / Т.Г. Корчук // Современный научный вестник. - 2014 - №10 (206). - С.66-71.
5. Метаболитный и метаболитотропные препараты в системе кардио- и органопротекции / Чекман И.С. Горчаков Н.А. Француз С.Б. и др. – К., 2009 - С.159.
6. Методы определения активности каталазы / М.А. Королюк, М.И. Иванова, И.Г. Майорова // Лаб. Дело. – 1998. - №1. - С.16-18.
7. Нанонаука, нанобіологія, нанофармація / Чекман І.С. Ульберг З.Н. , Маланук В.О. та ін. - К.: Поліграф плюс, 2012. - С.328.
8. Наночастинки: важливість сьогодні класифікація , використання в медицині , токсичність / І.А. Бандас, І.Я. Криницька, М.І. Куліцька // Медична та клінічна хімія. – 2015. -Т.17. - №3. - С.123-128.
9. Пат. 29856 Україна. В01J13/00. Спосіб отримання аквахелатів нанометалів « Ерозійно-вибухова нанотехнологія отримання аквахелатів нанометалів » / Косінов М.В. Каплуненко В.Г. опубл. 25.01.2008 р.; №2
10. Пат. 15770 Україна . А61K31/00. Застосування тіотриазоліну як детоксиканту при інтоксикації солями важких металів / Гордієнко В.В, Коссуба Р.Б заявл. 20.01.2006 р. Бюл.№7
11. Микроэлементозы человека / Авцын А.П., Жаворонков А.А., Раш М.А // Медицина. - 1991. - С.496.
12. Реальні ефекти тіотриазоліну : методичні рекомендації / О.В.Геруш Р.Б.Косуба , О.Р. Піняжко. – К. - 2003. - С.20.

13. Садогурська К.В. Вивчення гострої токсичності нанохрому цитрат за різних шляхів уведення / К.В Садогурська // Фармацевтичний часопис. - 2015. - №4. - С56-59.

## СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОСТОВЕРНОСТИ ВЛИЯНИЯ ТИОТРИАЗОЛИНА В УСЛОВИЯХ ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ НАНОХРОМА ЦИТАТА

**Луник Олег Сергеевич**

7 группа 2 курс Фармация

*lunicoleg@ex.ua*

**Махровая Евгения Григорьевна**

Доцент, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры биологической физики и медицинской информатики

**Аннотация:** В статье были исследованы компенсации токсических свойств химических веществ в нанометровом диапазоне, а именно токсического действия нанохрому цитрата путем проведения оценки достоверности такой компенсации с помощью статистического анализа данных методом анализа таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ). Для этого вместе с соответствующими специалистами было проведено моделирование токсического действия нанохрому цитрата на крыс с помощью однократного введения его сублетальных и летальных доз и с целью коррекции данной токсического действия были введены тиотриазолин. Статистично было оценено влияние тиотриазолина на токсическое действие нанохрому цитрата на крыс. Проведенный статистический анализ данных методом анализа таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ) показал, что однократное введение тиотриазолина дает положительный эффект, однако он является незначительным и проявляется только при максимальной токсическому действию нанохрому цитрата (летальной дозе), при сублетальных дозах однократное введение тиотриазолина малоэффективно.

Ключевые слова: нанохрому цитрат; тиотриазолин; крысы; статистический анализ; анализ таблиц сопряженности ( $\chi^2$ ).

## STATISTICAL ANALYSIS OF THIOTRIAZOLIN INFLUENCE PROBABILITY ON THE TOXIC EFFECTS OF NANOHROM CITRATE

**Lunik Oleg Sergiyovych**

7 group, 2 course, Pharmacy

*lunicoleg@ex.ua*

**Makhrova Yevheniia Hryhorivna**

Associate Professor, Candidate of physical and mathematical sciences, Associate Professor of Biological Physics and Medical Informatics

**Abstract:** In paper the compensation of the toxic properties of chemicals of the nanometer range was investigated, such as nanohrom citrate toxic effects by assessing of such compensation probability by using statistical data analysis method for analyzing contingency of tables ( $\chi^2$ ). For this purpose, along with relevant experts it simulation of toxic effects of nanohrom citrate on rats was conducted using a single injection of its sublethal and lethal doses and to correct this toxic effects the thiotriazolin was injected. The influence of thiotriazoline on nanohrom citrate toxic

effects on rats statistically was estimated. The performed statistical analysis method for analyzing contingency of tables ( $\chi^2$ ) showed that a single injection of thiotriazoline have positive effect, but it is small and appears only at the maximum toxic effects of nanohrom citrate (lethal dose), at sublethal doses thiotriazoline single dose is ineffective.

**Keywords:** nanohrom citrate; tiatryazolin; rats; statistical analysis; contingency of tables ( $\chi^2$ ).