

Вивчення змін вмісту вільних амінокислот нирок щурів при введенні різних доз піразинаміду дозволило провести комплексну оцінку впливу даної сполуки на метаболізм азоту, азотистих сполук, амінокислот, протеїнів, нуклеотидів та енергетичний обмін у даних органах. У нирках відбувалось дозозалежне зростання співвідношення незамінних амінокислот до замінних, вмісту лізину, гістидину, орнітину, лейцину, тирозину, фенілаланіну на фоні дозозалежного зниження вмісту глутаміну, що свідчить про специфічний вплив піразинаміду у нирках в першу чергу на процеси перетворення азотвмісних сполук.

Враховуючи високу чутливість досліджених показників перспективною є розробка на базі отриманих результатів системи ранніх маркерів оцінки негативних ефектів лікарських засобів на окремі органи та організм в цілому.

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТІ КОМБІНАЦІЙ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ, ЩО МІСТЯТЬ ЕТАМБУТОЛ АБО СТРЕПТОМІЦИН

Анісімова С.І.* , Шаяхметова Г.М., Вороніна А.К., Волошина О.С., Коваленко В.М.

Державна установа "Інститут фармакології та токсикології Академії медичних наук України", відділ загальної токсикології, м. Київ, Україна

Сучасна терапія туберкульозу передбачає комплексне використання ряду протимікробних лікарських засобів. Принцип комбінованої хіміотерапії дозволяє підвищити ефективність лікування в цілому. Проте необхідно враховувати той факт, що дія протитуберкульозних лікарських засобів (ПТЛЗ) супроводжується рядом побічних ефектів, вираженість яких може зростати за їх комбінованого застосування. Тому метою даної роботи було провести порівняльне дослідження впливу двох комбінацій ПТЛЗ першого ряду фармакотерапії на показники I і II фази біотрансформації, а також на про- і антиоксидантний статус печінки білих щурів-самців.

Щури були розподілені на 5 груп. Тваринам 1-ої та 2-ої груп вводили комбінації ПТЛЗ, що містилися у терапевтичних дозах (з урахуванням коефіцієнта видової чутливості) ізоніазид, рифампіцин, піразинамід та етамбутол (комбінація ЕТ) або стрептоміцин (комбінація СТР); 3-я і 4-та групи отримували відповідно етамбутол та стрептоміцин. Усі препарати вводили щурам внутрішньошлунково у вигляді завису в 1%-вому крохмальному гелі. Тваринам 5-ої групи (контроль) вводили відповідний об'єм крохмального гелю. Період введення ПТЛЗ складав 60 днів.

Нами було показано, що за умов уведення обох комбінацій у мікросомах печінки щурів

майже в 4 рази зростала активність п-нітрофенолгідроксилази (маркер ізоформи цитохрому P-450 2E1). Крім того, введення комбінації ЕТ та комбінації СТР призводило до збільшення загального вмісту цитохрому P-450 у мікросомах печінки на 20 та 54% відповідно. Це супроводжувалось зростанням активності НАДФН-залежного ПОЛ в середньому на 40%. В той же час, заереєстровано модуляцію тіолового статусу печінки, а саме — введення щурам комбінації ЕТ викликало зростання глутатіонтрансферазної активності на 34% порівняно з контролем. Одночасно збільшувались вміст відновленого глутатіону та глутатіонредуктазна активність в печінці на 39 та 40% відповідно. В групі тварин, яким вводили комбінацію СТР, глутатіонредуктазна активність залишалась на рівні контролю, а глутатіонтрансферазна активність та вміст відновленого глутатіону підвищувались на 17 та 14% відповідно. При введенні комбінації ЕТ та комбінації СТР показано значне зростання вмісту загального білірубіну в сироватці крові (у 3,6 рази), що може свідчити про холестатичне ураження печінки.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що нами не було виявлено значних відмінностей між впливом досліджених комбінацій ПТЛЗ на показники I фази біотрансформації та стан процесів ПОЛ. Але негативна дія комбінації СТР стосовно тіолового статусу печінки щурів була значно слабкішою, ніж за введення комбінації ЕТ. Було проведено порівняльне дослідження ефектів окремого введення етамбутолу та стрептоміцину щодо вищезгаданих показників. Не виявлено впливу стрептоміцину на рівень білірубіну сироватки крові та стан процесів ПОЛ. В той же час не змінювалась і активність п-нітрофенолгідроксилази, хоча загальний вміст цитохрому P-450 зростає на 31%. Можливо, це пояснюється дією стрептоміцину на інші ізоформи даного протеїну. Збільшення активності п-нітрофенолгідроксилази в 4,5 рази та підвищення загального вмісту цитохрому P-450 на 20% при одночасній активації процесів ПОЛ за введення етамбутолу може свідчити про його залучення до ініційованої цитохромом P-450 2E1 гепатотоксичності. Отримані дані свідчать, що за комбінованого застосування ПТЛЗ заміна етамбутолу на стрептоміцин певною мірою може знизити ступінь вираженості гепатотоксичних ефектів фармакотерапії туберкульозу.

МЕХАНИЗМИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСГОМЕОСТАЗА ПРИ ТОКСИКОГИПОКСИЧЕСКИХ КОМАХ

Лысенко В.И.

Харьковская медакадемия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Экзотоксический шок и токсическая кома более чем в 65% случаев являются причиной смер-