

## ТОКСИЧНІСТЬ АЦИКЛОВІРУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ (огляд літератури)

**В.А. Туркіна, кандидат біол. наук, І.В. Перейма**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів

**РЕЗЮМЕ.** В огляді представлено ретроспективні дані вивчення токсичних властивостей ацикловіра, розглянуто питання негативного впливу препарату на організм теплокровних тварин за різних шляхів надходження. Окреслено основні перспективні напрямки дослідження токсичності препарату з урахуванням подальшої розробки профілактичних заходів для працівників фармацевтичних підприємств в умовах його виробництва. Ключові слова: ацикловір, токсичні властивості.

Ацикловір і препарати на його основі широко використовуються у сучасній клінічній практиці для лікування герпетичних інфекцій різної локалізації у вигляді таблеток та суспензій для внутрішнього застосування, ліофілізованого порошку для виготовлення розчинів для внутрішньовенного введення, у вигляді кремів та мазей для зовнішнього застосування при ураженні шкіри та слизових, а також для лікування офтальмогерпесу [1].

Вперше ацикловір був синтезований у 1977 році Нобелівським лауреатом Гертрудою Бел Еліон [2], а в 1981 році впроваджений в широку медичну практику фірмою "Burroughs Wellcome" під комерційним назвою "Zovirax" [3]. За фізико-хімічними властивостями препарат є білим кристалічним порошком з температурою плавлення: 256.5-257°C, який мало-розчинний у воді (1,3 мг / мл при 25°C); надзвичайно слабозрозчинний в етанолі (0,2 мг/мл); розчинний у розведених водних розчинах гідроксидів лужних металів і мінеральних кислотах; легко-розчинний у диметилсульфоксиді. За хімічною структурою він є ациклічним нуклеозидним аналогом, аліфатичні бічні ланцюги якого нагадують частково цукрові фрагменти, що приєднані у дев'ятому положенні гуанідину. За номенклатурою IUPAC сполука має назву 9 — [(2-гідроксіетоксі) метил] гуанін.

Механізм дії ацикловіру ґрунтується на його перетворенні вірус-специфічною тимідинкіназою на фосфатне похідне. Ацикловіртрифосфат інгібує синтез вірусної ДНК, конкуруючи з дезоксигуанозинтрифосфатом як субстрат для вірусної ДНК полімерази. Оскільки у ацикловіртрифосфату відсутня 3'-гідроксильна група, яка необхідна, щоб продовжити ланцюг ДНК, синтез вірусної ДНК припиняється. Отже, препарат є селективним інгібітором реплікації вірусу [4].

Понад 25-річна історія дослідження біологічної активності ацикловіру дозволила встановити особливості фармакодинаміки та фар-

макокінстики сполуки за різних шляхів надходження.

Встановлено, що поглинання ацикловіру у шлунково-кишковому тракті є непостійним і неповним; його біодоступність при пероральному прийомі становить приблизно від 15 до 30 відсотків. Частка препарату, що виводиться в незміненому вигляді з сечею становить 3,7% для мавп, 19% для щурів, 43% для мишей і 75% для собак. [5]. Після нанесення 5% мазі ацикловіру за добу з сечею виділяється 9,38 (6,70 — 11,98)% незміненої діючої речовини [6]. Основний метаболіт у сечі 9-карбоксиметоксиметилгуанін становив приблизно 5% від виділеної дози у щурів, мишей, собак і 40% у кроликів, морських свинок і макак-резусів. Як і у людей, у собак, щурів та макак-резус спостерігається двофазне зниження в плазмі концентрації ацикловіру [5].

Після надходження до організму ацикловір розподіляється в тканинах і рідинах організму, включаючи мозок, нирки, слину, легені, печінку, м'язи, селезінку, матку, слизові оболонки піхви, спинномозкову рідину і герпетичну везикулярну рідину. Препарат також поширюється в спермі, при досягненні концентрацій у 1,4 і 4 рази вище, ніж у плазмі при хронічній пероральній терапії в дозах 400 мг і 1 г на день, відповідно [7, 8]. Ацикловір проникає через плаценту і концентрується в амніотичній рідині [9].

Доклінічні токсикологічні дослідження ацикловіру проводились у різних напрямках з урахуванням шляхів надходження препарату (інтравенозний, пероральний, дермальний, офтальмологічний), груп пацієнтів, що потенційно можуть проходити терапію ацикловіром (загальна популяція, вагітні жінки, новонароджені та пацієнти з ослабленим імунітетом); ймовірність хронічної переривчастої терапії.

Значення середньосмертельної дози (ЛД<sub>50</sub>) ацикловіру при пероральному шляху введення перевищувало 10000 мг/кг (для мишей та

шурів); при інтраперитонеальному шляху введення знаходилося в межах від 999 до 1480 мг/кг для мишей і від 1165 до 1255 мг/кг для шурів [6, 10]; при інтравенозному шляху надходження цей показник для мишей дорівнював 405 мг/кг, для шурів перевищував 600 мг/кг; при підшкірному шляху введення коливався в межах 650-1070 мг/кг (шури) [10].

Картина гострого отруєння ацикловіром при інтраперитонеальному введенні характеризувалась зростаючим пригніченням ЦНС, адинамією тварин та їх загибеллю на 2-3 добу після введення [6]. Ознаки гострої інтоксикації при інтравенозному введенні препарату проявлялись атаксією та загальним зниженням активності тварин. В умовах гострого підшкірного введення на 3-10 день експерименту у шурів відмічались шкірні пухири, струпи, шрами, некротичні зміни шкіри, відкриті рани, тремор тіла і облісіння. На 28-71 день експерименту — зниження активності, сльозотеча, закриті повіки, червоно-коричневий або коричневий матеріал навколо очей, носа і рота, атаксія, прострації, тремор тіла, плями сечі навколо живота або в ділянці статевих органів, некротичні ділянки і алопеція [10].

В експериментальних умовах (100 мг/кг маси тіла внутрішньочеревно упродовж 7 днів) на шурах був встановлений нефротоксичний вплив ацикловіру. Дози ацикловіру, що перевищують терапевтичні, провокували азотемію та абнормальну функцію проксимальних каналців і/або медулярних каналців товстої висхідної гілки нирок [11].

У довготривалих експериментах із інтравенозним введенням ацикловіру також спостерігались ознаки порушення функціонування нирок. Зокрема обструктивна нефропатія спостерігалась у шурів, які отримували 20, 40 і 80 мг/кг препарату один раз на день упродовж 3 тижнів. Ниркові порушення були викликані осадженням кристалів препарату в ниркових каналцях і збірних трубочках та мали зворотний характер упродовж 2 тижнів. Аналогічний шлях надходження препарату вивчали в експериментах на собаках. Доза 10 мг / кг двічі на день була неефективною. За доз 20 і 25 мг/кг двічі на день основними ознаками зміненої функції нирок були підвищене споживання води і гіпостенурія. Доза 100 мг/кг двічі на день викликала загибель всіх собак із дослідної групи на 8 день експерименту; 5 з 8 собак (доза 50 мг/кг) загинули з 21 до 31 день експерименту. Останні дві дози викликали клінічні ознаки інтоксикації, що проявлялись в основному базовими морфологічними і функціональними змінами, пов'язаними з гіпоплазією стравоходу і слизової оболонки шлунковокишкового тракту, лімфоїдної тканини і кісткового мозку,

а саме включали лакримацію, саливацію, тремор, ціаноз, гіпорексію, анорексію [10]. Ефекти порушення функціонування нирок спостерігались саме при внутрішньовенному введенні та залежали переважно від швидкості введення препарату.

Пероральне щоденне введення шурам ацикловіру упродовж 8 тижнів у дозах 75 мг/кг та 300 мг/кг не впливало на загальний стан, поведінку і динаміку маси тіла піддослідних тварин. Не виявлено достовірних змін кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів та рівня гемоглобіну в крові тварин, що піддавалися впливу ацикловіру, в порівнянні з контролем. Результати динамічного дослідження ряду "печінкових" ферментів у сироватці крові тварин, а також рівня загального білка та білірубину показали, що у шурів, які піддавалися впливу ацикловіру у випробуваних дозах, не виявлено достовірних змін активності ферментів і біохімічних показників у порівнянні з контрольними тваринами [6].

З метою визначення потенційної можливості подразнення тканин і системної токсичності препарати ацикловіру були випробувані на тваринах місцево. Аплікації ацикловір-мазі (5 і 10% концентрації в поліетиленгліколі) на неушкоджену шкіру морських свинок протягом 24 днів поспіль не призводили до ознак подразнення шкірних покривів та системної токсичності [12]. Довготривале нанесення 5% мазі ацикловіру щоденно упродовж 8 тижнів на шкіру і слизову губ кролям породи Шишшила в дозах 750 і 250 мг/кг не викликало змін гематологічних показників, білкового, вуглеводного та ліпідного обміну, функціонального стану нирок, печінки, підшлункової залози піддослідних тварин порівняно з контролем, не викликало місцевої подразнюючої дії. Макро- та мікроскопічні дослідження внутрішніх органів, шкіри та слизових губ піддослідних кроликів не виявили патологічних змін, пов'язаних із дією препарату [6].

Експериментально було доведено здатність до резорбції ацикловіру у невеликих кількостях через дермісепідермальну мембрану та через цілісну шкіру [13]. Ацикловір є речовиною з низьким коефіцієнтом розподілу, що призводить до зниження проникнення через бар'єр шкіри — рогового шару. Дані, отримані Jiang із співавторами [14], показали, що після видалення рогового шару, кількість ацикловіру в життєздатному шарі шкіри збільшується (1,21% проти 0,20%).

Дані експериментів щодо дослідження токсичних властивостей офтальмологічних мазей на базі вазеліну, що містять 1 і 3% ацикловіру (тест-об'єкт — кролик, експозиція — 21 день) показали, що мазь з концентрацією ациклові-

ру 5-6% (носії — вазелін або поліетиленгліколь) викликала слабе подразнення кон'юнктиви, але без ознак токсичності для рогівки або зіниць. У внутрішньоочній рідині кроликів ацикловір виявлявся через 2 години після інюкціяції 3 % мазі ( 21 мг), його середня концентрація становила 2,53 мкМ [12].

Дослідження алергізуючих властивостей 5% мазі ацикловіру не виявило відмінностей в експериментальній групі порівняно з контрольною в тесті гіперчутливості уповільненого типу у мишей (при внутрішньошкірному введенні сенсibiliзуючої та роздільноздатної дози препарату), в тесті з використанням методу нашкірних апликацій у морських свинок — альбіносів і за оцінки впливу 10 -кратної епікутанної сенсibiliзаціяції на рівень еозинофілів і базофілів у периферичній крові кроликів [6]. Розчин ацикловіру (0,9%, в якості носія — фізіологічний розчин) не викликав сенсibiliзаціяції морських свинок при 10-кратному нанесенні сенсibiliзуючої дози та подальшому внутрішньошкірному введенні роздільноздатної дози [12].

При дослідженні гонадотоксичної активності ацикловіру встановлено, що після інтраперитонеального введення препарату в дозах 320 або 80 мг/кг на день у щурів-самців протягом 1 або 6 місяців, відповідно, спостерігалася атрофія яєчок; через 30 днів після припинення впливу препарату були ознаки відновлення виробництва сперми. Асперматогенез спостерігався у собак після внутрішньовенного введення в дозах 100 і 200 мг/кг щодня протягом 31 дня. Несприятливі ефекти не спостерігались у собак після інтравенозного введення ацикловіру в дозі 50 мг/кг на день упродовж одного місяця або 60 мг/кг на день упродовж одного року. Препарат у дозах 4 , 16 і 48 мг/кг (внутрішньочеревно, щури, самці) один раз на день упродовж 15 днів не викликав істотних змін у масі тіла, а також відносної ваги яєчка в порівнянні з контрольними тваринами. Водночас в експериментальних групах спостерігалася зменшення діаметра сім'яних каналців та висоти епітелію через втрату клітин епітелію, а також атрофію клітини Лейдига і лущення епітелію в деяких каналцях. Дози 16 і 48 мг/кг, крім того, викликали зниження рухливості сперматозоїдів та життєздатності сперми. Гормональний аналіз показав зниження рівня тестостерону в сироватці у щурів, викликає двома вищими дозами ацикловіру [15]. Аналогічні результати були отримані в дослідках на мишах при подібній схемі введення і таких же дозах. Ацикловір індукує клітинну загибель і зменшення кількості сперматозоїдів та їх рухливості, а також збільшення аномалій сперми. Крім того, ацикловір викликає клі-

тинне руйнування, звільняючи лактатдегідрогеназу і порушуючи функцію клітин Лейдига. Всі побічні ефекти ацикловіру були оборотними на 70 день, за винятком кількості сперматозоїдів і рівнів лактатдегідрогенази [16].

Ацикловір має тератогенний потенціал, який залежить від дози та терміну ембріогенезу під час введення препарату експериментальним тваринам. У дозах, що призводять до накопичення в плазмі в концентраціях значно вищих терапевтичного рівня, ацикловір втручається в ембріональний розвиток у щурів, викликає типові грубі структурні аномалії [17]. Після трьох підшкірних ін'єкцій ацикловіру (100 мг/кг) щурам на 10-й день вагітності у потомства спостерігались: відсутність хвоста, закриті очі, урогенітальні зміни (атрофія, наприклад, яєчок) [18]. В експерименті із застосуванням метода "цілий ембріон" при високих концентраціях ацикловіру (100 або 200 мкМ) гальмується розвиток вušних закладок. При концентраціях 50 мкМ ацикловіра або вище реєстрували явні порушення ембріональної диференціяції, в результаті чого виникали численні структурні аномалії, особливо головного мозку. Гістологічні дослідження підтвердили і розширили ці спостереження: виявлено зміни нейроепітелію шлуночків, головний мозок був погано розвинутим або майже повністю відсутній, були помічені некрози у вušних закладках, верхньощелепній гілці. Було виявлено негативний вплив ацикловіру на розвиток тимуса у щурів у неонатальному періоді. Після введення на 10 день вагітності препарату в дозі 100 мг / кг у 21-денних плодів спостерігалася зниження ваги органу, що зберігається і після народження. Вага печінки також знизилася, вага селезінки (стосовно маси тіла) була значно збільшеною у потомства після трьох експозицій [19]. Дані про негативний вплив ацикловіру на пренатальне формування тимуса були підтверджені й іншими публікаціями [20].

Для ацикловіру були виявлені ембріотоксичні ефекти. Так, у дослідках з підшкірним введенням 60 мг/кг ацикловіру з 1 по 20 день вагітності у щурів виявили скорочення приросту маси плаценти, збільшення співвідношення резорбції в імплантації та зниження кількості життєздатних плодів. Аналогічний шлях введення ацикловіру в дозі 50 мг/кг на 9, 10 і 11 день вагітності щурів викликав зниження ваги тіла плодів, а також затримку диференціявання епітелію піднебіння у плода, зниження об'єму цитоплазми і клітини, зниження товщини епітелію і кератину, а також підвищення клітинної щільності [21].

Пізніше ці дані були підтверджені і за інших доз ацикловіру. Після підшкірного введення препарату в дозі 50 мг/кг на день у кроликів

спостерігалось зменшення ефективності імплантації, у шурів – зменшення кількості жовтих тіл, місць імплантації та живих плодів. Відсутність впливу на ефективність імплантації спостерігалось у кроликів після внутрішньовенного введення в дозах 50 мг/кг щодня. Невелике дозозалежне зниження середньої кількості живих плодів та місць імплантації спостерігалось у шурів після підшкірного введення в дозах 12,5 і 25 мг/кг на день. Збільшення резорбції плодів з відповідним зменшенням розміру посліду спостерігалось після інтравенозного введення в дозі 100 мг / кг щодня в кроликів. Що стосується впливу ацикловіру на процес імплантації, результати дослідження показали, що ін'єкції вагітним мишам добової дози (50 мг / кг) ацикловіру підшкірно викликали істотний вплив на цей процес. Зафіксовано низький відсоток імплантації в експериментальній групі порівняно із контролем, ймовірно, через зміни гістологічної структури, а також гормональної секреції матки [22]. Ці дослідження показують, що пренатальний вплив ацикловіру викликає грубі структурні дефекти, які зберігаються після народження.

У той же час в експериментах з пероральним введенням ацикловіру в дозах 50 , 150 і 450 мг/кг на день побічних ефектів у мишей при дослідженні репродуктивності / фертильності двох поколінь не виявлено. Отримано негативні результати при дослідженні тератогенного ефекту та інших ефектів постнатального розвитку. В досліді з підшкірними ін'єкціями на щурах і кроликах (доза 12, 25 і 50 мг/кг на день у періоді основного органогенезу) ацикловір не викликає ембріотоксичної дії та не викликає збільшення частоти вад розвитку плода. При багаторазовому впливі ацикловіру (шлях введення – підшкірно) у новонароджених шурів протягом 19 наступних днів відзначався мінімальний вплив на збільшення ваги тіла (доза 20 мг/кг на день) і значне зменшення приросту ваги тіла та мінімальні ниркові ураження при 80 мг/кг на день, але не спостерігалось ніяких інших ознак несприятливого впливу на розвиток систем органів [23].

Експериментальні дослідження віддалених наслідків дії ацикловіру в умовах *in vivo* та *in vitro* показали позитивні результати тестування за умови довготривалого впливу та/або високих доз. Виявлено, що ацикловір є кластогеном соматичних клітин. Це призводить до утворення мікроядер *in vivo* та *in vitro* (миші) і вказує, що він також здатний пошкодити клітинну ДНК в неінфікованих клітинах [24]. За даними Levin M. J. із співавт., ацикловір інгібує поділ фіброblastів клітини людини і збільшує хромосомні ушкодження лімфоцитів [25]. Повідомляється, що [26] в культурі клітин

ацикловір здатен викликати рекомбінантні генні порушення (обмін сестринських хроматид) та кластогенний ефект (хромосомні аберації), але тільки в діапазоні концентрацій значно вищих, ніж такі, що досягаються в плазмі крові у ході антигерпесної терапії. Пряма генотоксична дія пояснюється властивістю термінальних ділянок ланцюга ацикловіру до включення в геномну ДНК.

У більш ранніх експериментах, де в якості тест-об'єкту використовувались прокариоти та нижчі еукаріоти, ацикловір не виявив генотоксичного ефекту [27]. Негативні результати були отримані в ході наступних випробувань *in vitro*: тест Еймса на Сальмонелі; *E. coli* polA+ /polA- репарація ДНК; дріжджі (*S.cerevisiae*, D4) генна конверсія; клітини яєчника китайського хом'ячка; клітини лімфоми L5178Y миші та фіброblastи мишей C3H/10T1/2 (аналіз неопластичної трансформації). Всі, крім останнього, тести проводилися як в присутності, так і без екзогенної метаболічної системи активації. Ацикловір викликав позитивні зміни за високих концентрацій в наступних *in vitro* тестах без метаболічної активації: клітини BALB/c-3T3 неопластична трансформація (50 мікрограм/мл, 72 год експозиції); лімфоцити людини (250-500 мікрограм/мл, 48 год експозиції) , а також клітини L5178Y лімфоми миші (ТК локус, 400-2400 мк/мл, 4 год експозиції). Ефекти не були помічені в тестах *in vivo* (миші – тест домінуючих леталей; щури і китайські хом'яки цитогенетичний тест кісткового мозку) на рівні максимальної переносимої дози. Незвичайний кластогенний ефект був помічений в китайських хом'яків на рівні дози, що перевищує максимально переносиму в 5 разів. У цілому, позитивні ефекти були помічені тільки або при високих концентраціях (більше або дорівнює 250 мкг/мл у пробірці або плазмових рівнів), або за умов тривалого впливу (72 г. в BALB/c-3T3 пухлинного аналізу трансформації). Ці дослідження підтверджують, що ацикловір є хромосомним мутагеном, тобто таким, який призводить до пошкодження полілокусних але не поодиноких генів.

Як видно, в літературі широко і всебічно висвітлено питання токсичних ефектів ацикловіру за різних шляхів та термінів введення. Виняток становить інгаляційний спосіб надходження, який до останнього часу не був актуальним шляхом введення у клінічній практиці. Однак на сучасному етапі постає питання інтраназальної доставки лікарських форм, зокрема ацикловіру, що дозволяє більше як вдвічі збільшити біодоступність препарату, також цей шлях надходження є найбільш адекватним в умовах виробництва різних препаративних форм ацикловіру.

## Висновки

1. Ацикловір проявляє низьку токсичність у гострих, субхронічних та хронічних експериментах на тваринах при пероральному, інтравенозному, перитоніальному, перкутанному та інтракутанному шляхах надходження.
2. Виявлено гонадотоксичну, ембріотоксичну

та тератогенну активність ацикловіру за певних режимів, шляхів та концентрацій. В тестах *in vivo* та *in vitro* високі дози препарату здатні викликати зміни у генному апараті клітин.

3. Питання токсичних ефектів ацикловіру за інгаляційного шляху надходження не розкрито у доступних літературних джерелах.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Неизвестная эпидемия: герпес (Патогенез, диагностика, клиника, лечение) : [Сб. ст. / Составитель Ф. И. Абазова]. — Смоленск : Фармаграфикс, 1997. — 162 с.
2. Nicole K. Developing the Purine Nucleoside Analogue Acyclovir: the Work of Gertrude B. Elion / K. Nicole, D. Robert, L. Robert. // Journal of Biological Chemistry. — 2008. — №19. P. e11 e13.
3. King D. History, pharmacokinetics, and pharmacology of acyclovir / D. King. // J Am Acad Dermatol. — 1988. — №18. — P. 176–179.
4. Elion G.B. The biochemistry and mechanism of action of acyclovir / G.B. Elion. // J Antimicrob Chemother. — 1983. — №12. — P. 9–17.
5. de Miranda P. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration / P. de Miranda, M. R. Blum. // J Antimicrob Chemother. — 1983. — №12. — P. 29–37.
6. Шустова Л. И. Токсикологическая характеристика и фармакокинетика ацикловира и его лекарственных форм : автореф. дис. на збодуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 14.00.25. / Л.И. Шустова— Москва, 2001. — 120 с.
7. Rogers H. J. The Clinical Pharmacology Of Acyclovir / H. J. Rogers, A. E. Fowle. // Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. — 1983. — №8. — C. 89–102.
8. Acyclovir concentrations in serum and cerebrospinal fluid at steady state / J. Lycke, O. Andersen, B. Svennerholm [et al.]. // J. Antimicrob. Chemother. — 1989. — №24. — C. 947–954.
9. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate / L. Frenkel, Z. Brown, Y. Bryson [et al.]. // Am J Obstet Gynecol. — 1991. — №164. — C. 569–576.
10. Preclinical toxicology studies with acyclovir: acute and subchronic tests / W. Tucker, A. Macklin, R. Szot [et al.]. // 1983. — №3. — C. 573–578.
11. Effects of acyclovir on renal function / S. Campos, A. Seguro, K. Cesar, A. Rocha. // Nephron. — 1992. — №62. — P. 74–79.
12. Preclinical toxicology studies with acyclovir: ophthalmic and cutaneous tests / W. Tucker, R. Johnston, A. Macklin [et al.]. // Fundam Appl Toxicol. — 1983. — №3. — P. 569–572.
13. Cocceani N. Acyclovir permeation through rat skin: mathematical modelling and *in vitro* experiments / N. Cocceani, I. Colombob, M. Grassi. // International Journal of Pharmaceutics. — 2003. — №254. — P. 197–210.
14. *In vitro* evaluation of percutaneous absorption of an acyclovir product using intact and tape-stripped human skin / S. Qureshi, M. Jiang, K. Midha, J. Skelly // J Pharm Pharm Sci. — 1998. — №1. — P. 102–107.
15. Effect of purine nucleoside analogue-acyclovir on the sperm parameters and testosterone production in rats. / E. Movahed, R. Sadrkhanlou, A. Ahmadi [et al.]. // Int J Fertil Steril. — 2013. — №7. — P. 49–56.
16. Kilarakaje N. A purine nucleoside analogue-acyclovir [9-(2-hydroxyethoxymethyl)-9h-guanine] reversibly impairs testicular functions in mouse / Narayana Kilarakaje. // The Journal of Toxicological Sciences. — 2008. — №1. — P. 61–70.
17. Teratogenicity of acyclovir in rats / R. Stahlmann, S. Klug, C. Grosswandski [et al.]. // Infection. — 1987. — №4. — P. 261–262
18. Gross-structural defects in rats after acyclovir application on day 10 of gestation / I. Chahoud, R. Stahlmann, G. Bochert, I. Dillmann. // Arch Toxicol. — 1988. — №1. — P. 8–14.
19. Abnormal thymus development and impaired function of the immune system in rats after prenatal exposure to aciclovir / R. Stahlmann, M. Korte, H. Van Loveren [et al.]. // Arch Toxicol. — 1992. — №8. — P. 551–559.
20. Effect of acyclovir *in vitro* on lymphopoiesis in the foetal rat thymus / M. Foerster, H. Merker, R. Stahlmann, D. Neubert. // Toxicol Sci. — 2014. — №1. — P. 220–233.
21. Effect of acyclovir on rat fetus palate mucosa / M. Komesu, L. Brentegani, R. Azoubel [et al.]. // Brazilian Dental Journal. — 1995. — №2. — P. 91–94.
22. Snoor Jalal Mustafa. Effect of Acyclovir on Embryo implantation in Mice / Snoor Jalal Mustafa, Kameel Mate Naoum. // JSMC. — 2013. — №2. — P. 103–107.
23. Preclinical toxicology studies with acyclovir: teratologic, reproductive and neonatal tests / H. J. Moore, G. Szczech, D. Rodwell [et al.]. // Fundam Appl Toxicol.. — 1983. — №6. — P. 560–568.
24. Jagetia G. Effect of various concentration of acyclovir on cell survival and micronuclei induction on cultured Hela cells / G. Jagetia, R. Aruna. // Mutat Res. — 1999. — №446. — P. 155–156.
25. Levin M. Effect of acyclovir on proliferation of human fibroblasts and peripheral blood mononuclear cells / M. Levin, P. Leary, R. Arbeit. // Antimicrob Agents Chemother.. — 1980. — №17. — P. 947–953.
26. Cytogenetic genotoxicity of anti-herpes purine nucleoside analogues in CHO cells expressing the thymidine kinase gene of herpes simplex virus type 1: comparison of ganciclovir, penciclovir and aciclovir / R. Thust, M. Tomacic, R. Klöcking [et al.]. // Mutagenesis. — 2000. — №2. — P. 177–184.
27. Preclinical toxicology studies with acyclovir: genetic toxicity tests. Hozier J, Batson AG, Tucker WE Jr. / D. Clive, N. Turner, J. Hozier [et al.]. // Fundam Appl Toxicol.. — 1983. — №3. — P. 587–602.

### ТОКСИЧНОСТЬ АЦИКЛОВИРА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ (обзор литературы)

В.А. Туркина, И.В. Перейма

**РЕЗЮМЕ.** В обзоре представлены ретроспективные данные по изучению токсических свойств ацикловира, рассмотрены вопросы негативного влияния препарата на организм теплокровных животных при различных путях введения. Отмечены основные перспективные направления исследования токсичности препарата с учетом дальнейшей разработки профилактических мероприятий для работников фармацевтических предприятий в условиях его производства.

Ключевые слова: ацикловир, токсические свойства.

### TOXICITY OF ACYCLOVIR IN THE EXPERIMENT (literature review)

V. Turkina, I. Pereyma

**SUMMARY.** This study was conducted to assess retrospective data regarding toxic properties of acyclovir and to answer the questions related to the negative impacts of the drug on warm-blooded animals resulting from different exposure methods. The most important directions for determining toxicity of the drug, taking into account further application of preventive measures for pharmaceutical workers involved in production, were also outlined in this study.

Key words: acyclovir, toxic properties.

Надійшла до редакції 28.06.2015 р.