

дення ГЕТ не спричиняє негативного впливу на стан сперматозоїдів у щурів.

Отримані експериментальні данні, свідчать про доцільність подальшого вивчення фармакологічної дії ГЕТ, та розробки на його основі нового ефективного та безпечного препарату для лікування хронічного простатиту.

### **ЛІПОФЛАВОН ЯК ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИЙ ЗАСІБ ПРИ ГОСТРОМУ ТОКСИЧНОМУ ПОШКОДЖЕННІ НИРОК**

Заморський І.І.\*, Штриголь С.Ю., Горшко О.М.  
*Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна; Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

Токсичне пошкодження нирок (токсична нефропатія) виникає у результаті випадкового побутового харчового (вживання грибів, отруйних рослин, недоброякісної їжі), біологічного (укуси отруйних змій і комах) або промислового професійного отруєння. Особливої ролі в останні роки набувають хімічні речовини, що використовують у побуті і промисловості, у зв'язку з чим частота розвитку токсичної нефропатії зростає. Токсичний вплив на паренхіму нирок може здійснювати як сама речовина, яка надходить в організм, так й її метаболіти, що викликають гостру ниркову недостатність.

Летальність при тяжких формах гострої ниркової недостатності досягає 50% і не змінюється останні 30 років, незважаючи на широке застосування гемодіалізних і екстракорпоральних методів детоксикації, запровадження нових високотехнологічних і довготривалих методів замісної ниркової терапії. Вивченню механізмів розвитку цього синдрому присвячено чимало робіт. Незважаючи на це, патогенез гострого пошкодження нирок не можна вважати остаточно з'ясованим. Так, доведено, що у всіх випадках виникнення гострої ниркової недостатності у її розвитку бере участь ряд загальних механізмів: порушення ниркового (особливо кіркового) кровообігу, зменшення клубочкової фільтрації, порушення реабсорбції з тотальною дифузією клубочкового фільтру через стінку пошкоджених каналців, стиснення каналців набряклим інтерстицієм, порушення окисно-відновних процесів, зокрема активація процесів вільнорадикального окиснення на фоні дисбалансу антиоксидантної системи.

Відомі підходи до лікування гострої ниркової недостатності, що вже розвинулася, обмежені. Рекомендована фармакотерапія цього патологічного стану шляхом цілеспрямованої фармакологічної дії на метаболізм нефротоксичних отрут та вплив на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз. Виявлена у низці досліджень висока нефропротекторна ефективність потужного

антиоксиданту кверцетину дає підстави рекомендувати препарати на його основі для лікування та профілактики гострих форм токсичної нефропатії. Виходячи з цього, метою роботи було вивчити лікувально-профілактичну ефективність ліпосомального препарату кверцетину (ліпофлаону) при етиленгліколевій нефропатії. Етиленгліколь — нефротоксин, який швидко викликає фатальне ураження нирок. Модель етиленгліколевої інтоксикації є одним із методів скринінгових досліджень, у яких інтегральним критерієм нефропротекторного ефекту є виживаність тварин, що дозволяє надійно верифікувати захисну дію нефропротекторних сполук.

Експериментальні дослідження проводились на 19 білих мишах-самцях масою 15-20 г. Токсичне гостре пошкодження нирок викликали підшкірним введенням мишам етиленгліколю в дозі 10 мл/кг. Препарат ліпофлаон вводили внутрішньоочеревинно у дозі 8 мг/кг. Після цього досліджували виживаність тварин протягом 5 днів.

При одноразовому введенні ліпофлаону за 40 хв до моделювання етиленгліколевої інтоксикації у першу добу вижила одна тварина, при цьому виживаність не сягала статистично вірогідного рівня порівняно з контрольними даними. Однак, при курсовому (протягом 3-х діб) використанні ліпофлаону (останнє введення за 40 хв до моделювання етиленгліколевої нефропатії), виживаність протягом 12 год складала 71,4% ( $p \leq 0,05$  у порівнянні з показниками групи контрольної патології), протягом доби — 28,6% ( $p \leq 0,05$ ). До 5-го дня експерименту вижила одна тварина, що підтвердило нефропротекторні властивості ліпофлаону.

Отже, використання ліпофлаону зменшує загрозу летальності при гострій токсичній нефропатії та дає можливість збільшити час для вирішування питань подальшого лікування гострої ниркової недостатності.

### **ВПЛИВ СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ НА ФРАГМЕНТАЦІЮ ДНК В СІМ'ЯНИКАХ І ЕПІДИДИМІСАХ ТА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЩУРІВ-САМЦІВ**

Шаяхметова Г.М.\*, Бондаренко Л.Б., Блажчук І.С., Коваленко В.М.

*ДУ "Інститут фармакології та токсикології НАМН України"*

Охороні репродуктивного здоров'я людства, як пріоритетній галузі медицини, ВООЗ приділяє значну увагу. В світі позначається стійка тенденція до збільшення кількості андрологічних хворих і кількість безплідних шлюбів внаслідок патологій репродуктивної функції у чоловіків сягає 30-50%. Враховуючи погіршення епідемічної ситуації з туберкульозу в Україні та

обмеженість даних щодо механізмів токсичної дії протитуберкульозних засобів (ПТЛЗ) стосовно чоловічої репродуктивної здатності, метою даної роботи стало дослідження впливу сумісного введення етамбутолу, ізоніазиду, піразинаміду та рифампіцину на деякі показники стану про- та антиоксидантної активності, рівень фрагментації ДНК в сім'яниках та епідидимісах самців щурів, а також на якість їх сперматозоїдів, фертильність та до- і післяімплантаційну загибель потомства.

Щури-самці лінії Вістар були розподілені на наступні групи. 1-а — внутрішньошлункове сумісне введення ПТЛЗ в 1% крохмальному гелі; 2-а — контроль (внутрішньошлункове введення 1% крохмального гелю). ПТЛЗ ввели в дозах, що застосовують у клініці для короткотермінової комбінованої терапії туберкульозу з урахуванням коефіцієнта видової чутливості: етамбутол — 155 мг/кг, рифампіцин — 74,4 мг/кг, ізоніазид — 62 мг/кг, піразинамід — 217 мг/кг протягом 60 днів (період сперматогенезу з урахуванням терміну дозрівання сперматозоїдів в епідидимісі). Через 46 днів щурів обох груп парували з інтактними самицями, продовжуючи вводити їм препарати. Після закінчення терміну парування та через 24 години після останнього введення ПТЛЗ самців піддавали евтаназії та виділяли сім'яники з додатками для дослідження. Статистичний аналіз результатів експерименту проводили за допомогою системи ANOVA та з використанням тесту Тьюкі.

За умов сумісного введення ПТЛЗ показано зростання швидкості неферментативного утворення ТБК-реактивних у сім'яниках щурів (на 15%) та у суспензії сперматозоїдів з епідидимісів (на 38%) порівняно із контрольною групою. Це свідчить про стимуляцію продукції активних форм кисню (АФК), активацію перекисного окислення ліпідів та розвиток оксидативного стресу в тестикулах. Крім того, введення ПТЛЗ спричинювало зниження вмісту відновленого глутатіону (GSH) у сім'яниках на 19% та вмісту SH-груп білків на 22%. Активація ПОЛ та модуляція толового статусу супроводжувались посиленням фрагментації нуклеарної ДНК у сім'яниках щурів. Визначались дві основні фракції ланцюжків в діапазонах 1000 п.о. та 600 п.о. Одночасно відзначали наявність помітно меншої за вмістом низькомолекулярної фракції ланцюжків ДНК в діапазоні 40-30 п.о. В епідидимісах виявлено фрагментацію ДНК з основною фракцією, що містила фрагменти 20-30 п.о. та широкого набору фракцій високомолекулярних фрагментів різної довжини. Порушення про- та антиоксидантної рівноваги у сім'яниках та епідидимісах щурів за введення ПТЛЗ значним чином позначилося на функціональному стані їхніх сперматозоїдів: відсутність нормального поступального руху сперматозоїдів самців дослідної групи, а також зниження у 5 разів загального часу рухової

активності статевих клітин порівняно з контролем. Життєздатність сперматозоїдів, визначена за показником осмотичної резистентності по відношенню до розчинів КСІ різних концентрацій, була в 4 рази нижчою ніж в контролі. Зміни якісних параметрів сперматозоїдів призвели до фатального зменшення фертильності піддослідних щурів — їхній індекс запліднювальної здатності був у 7 разів нижчим ніж в контролі. Здатність ПТЛЗ до ушкодження ДНК у статевих клітинах та токсична дія на сперматозоїди щурів-самців призводили до зростання до- та післяімплантаційної ембріолетальності у запліднених ними самиць. Таким чином, активація ПОЛ, порушення тіолового статусу та ушкодження ДНК у сім'яниках і епідидимісах залучені до механізмів розвитку репродуктивної токсичності етамбутолу, ізоніазиду, рифампіцину та піразинаміду при їх сумісному введенні в терапевтичних дозах.

### **ЗМІНИ ВМІСТУ ВІЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ РІЗНИХ ДОЗ ПІРАЗИНАМІДУ**

Ткаченко О.Є.\*, Карацуба М.О.,  
Бондаренко Л.Б.

*ДУ "Інститут фармакології та токсикології  
НАМН України", Київ, Україна*

Наразі у зв'язку з зростанням захворюваності на туберкульоз у глобальному масштабі, гостро стоїть проблема оптимізації схем його хіміотерапії з одночасною мінімізацією негативних функціональних і біохімічних порушень, що виникають при тривалому застосуванні антибактеріальних препаратів. При цьому необхідно забезпечити раннє виявлення негативних ефектів лікарських засобів на основні органи-мішені з метою їх попередження чи/або корекції викликаних ними біохімічних і функціональних порушень. Одним із чутливих показників ранньої комплексної оцінки порушень метаболічних процесів в тканинах і органах є пул вільних амінокислот. Метою даної роботи було вивчення пула вільних амінокислот нирок щурів при введенні різних доз піразинаміда.

У дослідженнях використовували самців білих щурів лінії Вістар масою тіла 160-200 г, які утримувалися в стандартних умовах з дотриманням харчового та водного режимів. Для введення тваринам використовували піразинамід в таблетках по 500 мг діючої речовини в кожній, виробництва Борщагівського хіміко-фармацевтичного заводу. Водний розчин піразинаміду в дозах 1000 мг/кг та 2000 мг/кг маси тіла вводили внутрішньошлунково металевим зондом самцям щурів (відповідно 1 та 2 група) протягом 60 діб. Контрольній групі щурів внутрішньошлунково вводили дистильовану воду. Вміст вільних амінокислот у нирках тварин досліджували на амінокислотному аналізаторі AAA-881 (Чехія).