

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 толового 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 ААА-881 (Чехія).

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 глютаміну, 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 містили 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 Р-450 2Е1). Крім того, введення комбінації ЕТ та комбінації СТР призводило до збільшення загального вмісту цитохрому Р-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 Р-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 Р-450 на 20% при одночасній активації процесів ПОЛ за введення етамбутолу може свідчити про його залучення до ініційованої цитохромом Р-450 2Е1 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 меакадемия последипломного образования, г. Харьков, Украина*

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