

5. Кінетика МІГУ-1 у плазмі крові і печінці може бути описана в рамках однокамірної моделі з усмоктуванням.

6. Плазма крові й печінка належать до центрального відсіку кінетичної схеми розподілу БАР.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Машковский М. Д.* Лекарства XXI века. — М.: Медицина, 1998. — 279 с.

2. *Поиск и создание новых БАВ в ряду координационных соединений германия с биолигандами / В. В. Годован, В. И. Кресюн, И. И. Сейфуллина, Б. А. Волошенко // Праці І Нац. з'їзду фармакологів України «Сучасні проблеми фармакології». — К., 1995. — С. 302-303.*

3. *Кресюн В. Й., Шандра О. А., Антоненко П. Б.* Вплив нових похідних германію на формування умовної реакції активного уникнення // *Одес. мед. журнал.* — 1998. — № 3. — С. 40-41.

4. *Кресюн В. И., Годован В. В., Кресюн Н. В.* Гепатопротекторные свойства нового класса координационных соединений германия // *Наук. вісн. Ужгород. ун-ту.* — Серія «Медицина». — 1999. — Вип. 10. — С. 99-100.

5. *Годован В. В.* Фармакологія гепатозахисної дії нових координаційних сполук германію з біолигандами // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 1998. — 17 с.

6. *Антоненко П. Б.* Нейротропна дія нових БАР — координаційних сполук германію з біолигандами: *Автореф. дис. ... канд. мед. наук.* — Одеса, 2001. — 19 с.

7. *Доклінічне дослідження лікарських засобів / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак; За ред. О. В. Стефанова.* — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.

8. *Фармакокінетика / Н. Н. Каркищенко, В. В. Хоронько, С. А. Сергеева, В. Н. Каркищенко.* — Ростов н/Д: Феникс, 2001. — 381 с.

9. *Екстракційно-фотометричне визначення мікрокількостей германію у тканинах експериментальних тварин / А. Г. Відавська, К. Ф. Шемонаєва, І. Й. Сейфулліна та ін. // Одес. мед. журнал.* — 2000. — № 6 (62). — С. 7-11.

10. *Методические рекомендации по компьютерным расчетам фармакокинетических параметров лекарственных средств (линейные частевые модели) / Н. Я. Головенко, О. В. Жук, В. Г. Зиньковский и др.* — К.: Авиценна, 2002. — 20 с.

УДК 615.216.2:57.089.5.00.5

С. І. Крижна, А. І. Березнякова

ВПЛИВ ТІАЗОЛІЛАМІДЕТАНУ НА ОРГАНИ І СИСТЕМИ У ХРОНІЧНОМУ ЕКСПЕРИМЕНТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Необхідність вивчення хронічної токсичності доведена, по-перше, дослідженнями токсичних ефектів внаслідок проведення тривалих випробувань, а по-друге, виявленням рівнів доз, за яких не спостерігається токсичної дії за даних умов експерименту. Результати дослідів на тваринах мають попередньо виявити прояви та симптоми шкідливої дії для людини, тому такі дослідження є обов'язковими для лікарських засобів [1].

У НФаУ було синтезовано нову субстанцію, що виявила виражену антигіпоксичну активність.

Мета цієї роботи — вивчення впливу тiazоліламідетану на органи та системи у хронічному експерименті.

Матеріали та методи дослідження

Для виявлення можливої загальнотоксичної дії тiazоліламідетану на органи і системи організму дослідження тривали протягом 6 міс. Експерименти проводилися на нелінійних білих щурах. Попередньо було визначено ефективну дозу тiazоліламідетану на тваринах в умовах гострої гемічної гіпоксії, що дорівнює 18,6 мг/кг маси. Тiazоліламідетан вводили тваринам внутрішньошлунково один раз на добу такими дозами: DE_{50} — 18,6 мг/кг (маса щура в середньому 200 г); 5 DE_{50} — 93,0 мг/кг; 10 DE_{50} — 186,0 мг/кг. Впродовж експерименту всі тварини знаходилися в однакових умовах віварію, одержували повноцін-

ний раціон їжі і вітамінні добавки відповідно до встановлених норм.

Показниками хронічної токсичності були: загальний стан тварин, динаміка маси тіла, функції серцево-судинної системи (артеріальний тиск та електрокардіограма) [2], показники периферичної крові (кількість еритроцитів і лейкоцитів визначали у камері Горяєва, гемоглобін — гемометром Салі (ГС-2), лейкоцитарну формулу — в мазках крові, забарвлених за Романовським — Гімзою, ШОЕ — мікрометодом Панченкова [3]); біохімічні показники функціонального стану печінки (рівень загального білка та його фракційний склад) визначали методом мікроелектрофорезу, білірубін сироватки крові — за методом



Йендрашика, Клеггорна, Трофа, холестерин — за методом Ілька, активність трансаміназ — за методом Ратман — Френзель у модифікації Пасхіної [3] і нирок (щільність сечі вимірювали урометром, кількість білка визначали за методом Робертса — Стольникова, азот сечовини — уніфікованим діацетилмонооксидним методом), за кількістю цукру сироватки крові (досліджували ортотолуїдиновим методом) оцінювали функціональний стан підшлункової залози [4]. Усі отримані результати обробляли статистично з використанням критерію Стьюдента [5]. В усіх випадках відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Інтегративним показником, що дозволяє об'єктивно судити про ступінь токсичності на організм, є маса тіла в динаміці [1]. Проведені нами дослідження показали, що тривале застосування тіазоліамідетану не вплинуло на загальний стан і масу тіла щурів. Нормальне збільшення маси тварин досліджуваної і контрольної груп свідчило про відсутність негативного впливу субстанції (до кінця експерименту маса тіла щурів збільшилася в середньому на 35–36 % у досліджуваній групі і на 37 % — у контрольній). Отримані нам результати узгоджуються з точкою зору інших авторів [4].

Відсутність токсичного впливу тіазоліамідетану підтверджується показниками клінічного аналізу крові. Протягом досліджень кількість еритроцитів, гемоглобіну і лейкоцитів статистично вірогідно не відхилялася від вихідних показників (табл. 1). Незначні коливання окремих видів лейкоцитарних клітин (гранулоцитів і агранулоцитів) у більшості випадків були невірогідні ($P < 0,05$) як до досліджень, так і протягом усього експерименту і знаходилися в межах фізіологічних значень. Це дозволяє зробити висновок, що тривале застосування тіазоліамідетану не впливає на показники червоної і білої крові досліджуваних тварин.

При вивченні функціональної системи кровообігу виявлено, що хронічне введення тіазоліамідетану не викликає змін артеріального тиску й електричної активності серця щурів. Аналіз кардіограм показав, що кількість серцевих скорочень істотно не змінювалася протягом дослідження (254,5–257,2 скорочень за 1 хв). Тривалість серцевого циклу залишалася в межах фізіологічних значень. Показники зубців та інтервалів ЕКГ вірогідно не відрізнялися від вихідних показників (табл. 2) [2].

Тривале застосування лікарських засобів у першу чергу викликає реакцію з боку печінки як детоксикуючого органа, який першим реагує на введення токсичних речовин [6]. Тому нами вивчено білоксин-

тезувальну, пігментоутворювальну і холестеринуотворювальну функції печінки. У табл. 3 подано біохімічні показники, що характеризують функціональний стан печінки щурів протягом досліджуваного періоду. Як бачимо, показники протеїнограми істотно не змінювалися в усі терміни спостереження. Кількість загального білка крові до кінця дослідження статистично вірогідно збільшилася. Через 6 міс дещо збільшилася, залишаючись у межах фізіологічних значень, кількість α -глобуліну. Але це не позначилося на А/Г коефіцієнті, що пояснюється відносним зниженням у цей період β -глобулінів.

Вміст загального білірубину, зокрема фракції прямого білірубину, в сироватці крові досліджуваних тварин протягом усього періоду експерименту вірогідно не змінювався ($P < 0,05$). Кількість холестерину до кінця досліджень трохи зменшувалася порівняно з вихідними даними, але залишалася в межах фізіологічних значень. Значення АЛТ і АСТ — маркерних ферментів цитолізу [6] — протягом усього періоду не відрізнялися від показників у контрольних тварин ($P > 0,05$). Отримані результати свідчать про те, що тіазоліамідетан не впливає на обмінні функції печінки.

Тривале застосування у щурів тіазоліамідетану не позначилося на кількісному вмісті глюкози в крові порівняно з вихідним рівнем і вмістом цук-

Таблиця 1

Показники периферичної крові щурів при тривалому застосуванні тіазоліамідетану дозою 18,6 мг, DE_{50} , $X \pm Sx$

| Група | Показник | Початковий рівень | Термін дослідження | | |
|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|-------------|-------------|
| | | | 1 міс | 3 міс | 6 міс |
| Дослід | Гемоглобін, г/л | 120,7±3,2 | 119,0±1,5 | 120,80±1,96 | 121,60±1,66 |
| | Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ | 4,52±0,18 | 4,33±0,06 | 4,26±0,26 | 4,31±0,18 |
| | Лейкоцити, $\times 10^9/л$ | 8,83±4,29 | 9,16±2,88 | 8,96±2,26 | 9,00±2,28 |
| Контроль | Гемоглобін, г/л | 120,66±9,60 | 119,00±3,74 | 120,0±3,2 | 120,00±3,14 |
| | Еритроцити, $\times 10^{12}/л$ | 5,20±0,16 | 5,16±0,16 | 5,25±0,17 | 5,26±0,18 |
| | Лейкоцити, $\times 10^9/л$ | 9,80±0,45 | 10,23± 0,16 | 9,63±0,10 | 9,53±0,12 |



Електрокардіограма щурів при тривалому застосуванні тіазоліамідетану дозою 18,6 мг, DE₅₀, X±Sx

| Термін дослідження | Група | Частота серцевих скорочень, уд/хв | Тривалість Р-Р, с | Тривалість електричної систоли, QT, с | Систолічний показник |
|--------------------|------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------------|
| Через 3 міс | Дослідна | 290,3±12,3 | 0,302±0,440 | 0,152±0,050 | 48,6±0,9 |
| | | 257,2±5,3 | 0,234±0,480 | 0,134±0,025 | 57,00±1,67 |
| Через 6 міс | Контрольна | 204,0±10,3 | 0,293±0,200 | 0,150±0,070 | 51,0±0,6 |
| | | 254,5±27,0 | 0,243±0,360 | 0,136±0,066 | 56,7±10,3 |

Таблиця 3

Вміст загального білка в сироватці крові і його фракційний склад у щурів при тривалому застосуванні тіазоліамідетану дозою 18,6 мг, DE₅₀, X±Sx

| Група | Показник | Початковий вміст | Терміни дослідження | | |
|----------|----------------------|------------------|---------------------|-------------|-------------|
| | | | 1 міс | 3 міс | 6 міс |
| Дослід | Загальний білок, г/л | 67,80±2,43 | 71,30±1,45 | 75,80±0,72* | 75,80±0,70* |
| | Альбуміни, % | 53,50±2,99 | 54,70±1,91 | 51,20±2,52 | 51,40±2,24 |
| | α-глобулін, % | 8,65±2,68 | 14,30±1,56* | 10,90±1,55 | 10,70±1,48 |
| | β-глобулін, % | 19,60±7,83 | 13,00±3,06* | 17,80±2,03 | 17,80±1,96 |
| | γ-глобулін, % | 14,20±2,79 | 14,0±1,7 | 16,10±2,32 | 16,10±2,25 |
| | А/Г коефіцієнт | 0,20±0,15 | 0,30±0,09 | 0,20±0,05 | 0,20±0,04 |
| Контроль | Загальний білок, г/л | 69,00±2,32 | 75,00±3,48 | 70,00±1,74 | 72,00±2,12 |
| | Альбуміни, % | 50,8±2,9 | 51,90±0,92 | 53,10±3,60 | 53,1±2,4 |
| | α-глобулін, % | 9,7±1,6 | 10,30±1,74 | 10,10±2,14 | 10,20±1,88 |
| | β-глобулін, % | 20,30±4,22 | 19,30±4,06 | 18,50±3,99 | 17,40±2,64 |
| | γ-глобулін, % | 12,2±2,2 | 12,20±4,44 | 12,10±3,42 | 12,10±3,72 |
| | А/Г коефіцієнт | 0,06±0,14 | 0,13±0,05 | 0,13±0,03 | 0,13±0,05 |

Примітка. * — відмінності вірогідні порівняно з вихідною величиною, P<0,05.

ру у тварин контрольної групи. Вміст цукру в крові є важливим показником вуглеводного обміну [4] і відбиває функціональний стан підшлункової залози та гіпофіз-адреналової системи. Відсутність небажаного токсичного впливу на функції ендокринних залоз в умовах тривалого застосування тіазоліамідетану дозами, що у кілька разів перевищують умовно-терапевтичну, підтверджується відсутністю патологічних змін у структурі надниркових залоз при гістологічному дослідженні. Наведені дані свідчать про те, що субстанція тіазоліамідетану не впливає на функції ендокринної системи.

Стан нирок експериментальних тварин оцінювали за

такими показниками: кількістю виділеної сечі, вмістом у ній білка, щільністю, залишковому азоту сечовини і концентрацією сечовини в сироватці крові. Азот сечовини і сечовина сироватки крові не зазнавали істотних змін у всі терміни спостереження. Питома вага сечі як до дослідження, так і впродовж нього не відхилялася від норми і становила у середньому 1,006–1,017. Білка у сечі в усіх досліджуваних груп тварин не виявлено. Показники діурезу тварин досліджуваної групи вірогідно (P<0,05) не відрізнялися від вихідних даних контрольної групи. Отже, негативного впливу тіазоліамідетану на функціональний стан нирок не виявлено.

Висновки

1. Тіазоліамідетан при тривалому застосуванні дозами DE₅₀, 5DE₅₀, 10 DE₅₀ не виявляє загальнотоксичної дії на функції серцево-судинної, сечовидільної систем, показники периферичної крові та обмінні процеси печінки.

2. Субстанцію тіазоліамідетану можна зарахувати до малотоксичних речовин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів / В. М. Коваленко, О. В. Стефанов, Ю. М. Максимов, І. М. Трахтенберг // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — 74-97 с.

2. Експериментальне вивчення антиангінальних, протиішемічних, кардіопротекторних засобів / Н. О. Горчакова, І. С. Чекман, А. І. Солов-



йов та ін. // Там же. — 240-251 с.

3. *Биохимические анализы в клинике: Справочник / Под ред. В. М. Лифшиц, В. И. Сидельникова.* — М.: Мед. информ. агент., 2001. — 302 с.

4. *Готовкина В. Л.* Фармакологическое изучение противовоспалительных свойств производных 6-

аминогексановой кислоты: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. — М., 2001. — 28 с.

5. *Сернов. Л. Н., Гацура В. В.* Статистические методы оценки достоверности результатов фармакологических исследований // Элементы экспериментальной фармакологии. — М., 2000. — 318-320 с.

6. *Експериментальне вивчення жовчогінної, холеспазмолітичної, холелітіазної та гепатопротекторної активності нових лікарських засобів / С. М. Дрововоз, Ю. І. Губський, М. П. Скакун та ін. // Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації.* — К., 2001. — С. 334-360.

УДК 612.014.582.3/322.681.69-008.6

В. А. Кузьменко

СТАН ПРООКСИДАНТНИХ ПРОЦЕСІВ У ТКАНИНАХ СІМ'ЯНИКІВ В ОНТОГЕНЕЗІ ЩУРІВ, ОТРИМАНИХ ВІД ОПРОМІНЕНИХ ПОПЕРЕДНИКІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні, незважаючи на те, що в медичних дослідженнях пріоритетними стали роботи з вивчення впливу іонізуючої радіації в низьких дозах на різні системи організму людини та тварин, зокрема на репродуктивну функцію, існує недостатня кількість експериментальних даних, щоб зробити остаточний висновок стосовно впливу дії малих доз і віддалених наслідків цього впливу. Таке становище, перш за все, обумовлене тим, що біологічні ефекти при малих дозах виражені слабо або взагалі не реєструються. Відомо [1], що тривалий променевий вплив у низьких дозах призводить до порушень сперматогенезу та зменшення здатності до запліднення. При цьому розвивається блок мейозів у сперматогенезі. В низці робіт показано [2], що порушення сперматогенезу у ссавців за умов дії низькоінтенсивного опромінення мають перехідний характер, через 7–10 міс він повністю відновлюється. На думку інших авторів [3], відновлення сперматогенезу не завершується повністю і через кілька

років. Як встановлено, відновлення сперматогенезу відбувається за рахунок радіорезистентних сперматогоній і підпорядковане впливу гонадотропнів аденогіпофіза [4]. Але зазвичай зазначені факти стосуються тільки осіб, які зазнали безпосереднього впливу радіації. Зовсім невідомими є такі механізми у самців, отриманих від батьків, опромінених перед спарюванням. Без з'ясування таких механізмів неможливі є розв'язання проблем збереження генофонду держави.

Мета дослідження — з'ясувати механізми функціонування прооксидантних процесів у тканинах сім'яників на різних етапах онтогенезу щурів, отриманих від опромінених перед спарюванням самців і самок.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження було проведено на щурах-самцях лінії Вістар першого покоління, отриманих від опромінених самців і самок.

Гамма-опромінення тварин проводили на телегамматерапевтичній установці «Агат» ^{60}Co за таких технічних умов:

$R_a = 107$ рад/хв, поле — 20×20 см, ВПД = 75 см, разова доза — 0,1 Гр, сумарна доза — 1,0 Гр, час експозиції — 6 с, інтервал між опроміненнями — 72 год, кількість опромінь — 10.

Для експерименту брали 15-денні ембріони, 5-денні і 2-тижневих щурят, 1-, 3-, 6-, 12- та 24-місячних щурів (по 10 об'єктів кожного віку). Об'єктом дослідження були тканини сім'яників.

Після швидкої декапітації у тварин вилучали сім'яники, зважували їх, заморожували в рідкому азоті. Для проведення біохімічних досліджень готували гомогенати сім'яників, в яких визначали вміст дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду [5] у наномолях на грам тканини. Отримані результати оброблено з використанням стандартних пакетів програм "Primer Biostatistics" Sigma Start (США, 1994).

Результати дослідження та їх обговорення

В результаті проведених досліджень встановлено (таблиця), що в процесі фізіологічного онтогенезу щурів-самців спостерігалися неоднозначні зміни вмісту в тканинах сім'яників початкових і кінцевих

