УДК 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3

Г. М. Шаяхметова, *канд. біол. наук*

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ Р-450 У СІМ'ЯНИКАХ І ФЕРТИЛЬНІСТЮ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ

ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», Київ

Чоловіча репродуктивна система — одна з основних мішеней токсичної дії хімічних речовин, що надходять до організму не тільки з навколишнього середовища, але і в результаті шкідливих звичок (тютюнокуріння, алкоголізм) або хіміотерапії. Значна кількість хімічних речовин набуває токсичних властивостей через метаболічну активацію із залученням цитохрому Р-450, що призводить до продукування інтермедіатів і активних форм кисню, здатних ушкоджувати життєво важливі макромолекули клітин, такі як ДНК або протеїни. Крім того, токсична біоактивація ксенобіотиків може шкідливо позначитися на процесах ендокринної регуляції [1].

У сім'яниках ссавців наявні дві групи цитохромів Р-450: стероїдогенні, залучені до синтезу андрогенів, та ензими, що беруть участь у метаболізмі ендогенних і екзогенних ліпофільних сполук [2]. Основними ізоформами цитохрому Р-450, залученими до метаболізму ксенобіотиків, у людини є CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 і CYP4A11. Більшість із них експресується не тільки у печінці, а й у сім'яниках і, мабуть, безпосередньо там бере участь у біотрансформації хімічних речовин [3].

Раніше нами було показано, що протитуберкульозні лікарські засоби (ПТЛЗ) І ряду — етамбутол (ЕТ), піразинамід (ПР), ізоніазид (ІЗН) і рифампіцин (РИФ), введені одночасно, викликали значну модуляцію експресії мРНК CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках білих щурів [4]. Зроблено припущення, що модуляція експресії генів і, можливо, зміни активності CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках за умов дії ПТЛЗ можуть відігравати певну роль у патогенезі порушень чоловічої репродуктивної функції [4]. Наразі вплив кожного із застосованих препаратів на експресію мРНК цитохромів Р-450 у сім'яниках і зв'язок зі зниженням фертильності не з'ясовано.

Мета роботи — порівняти вплив ЕТ, РИФ, ІЗН і ПР за умов їх окремого та сумісного введення на експресію мРНК CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках білих щурів, а також визначити кореляційні зв'язки між станом експресії генів даних ізоензимів та рівнем продукції сперматозоїдів.

Матеріали та методи дослідження

Субстанції ЕТ, ІЗН, РИФ і ПР були надані ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

У дослідженнях використовували щурів-самців лінії Вістар із початковою масою тіла 150–170 г, наданих ПП «Біомодельсервіс» (Київ). Щурів утримували в стандартних умовах віварію з вільним доступом до корму та води. План досліджень розглянуто і схвалено комітетом із біоетики ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», у роботі дотримувалися процедур, пов'язаних із гуманним поводженням із тваринами та їхнім використанням у експериментах.

Шість груп щурів-самців (по 12 особин у кожній) було сформовано за методом рандомізації: 1-ша — внутрішньошлункове сумісне введення ПТЛЗ в 1 % крохмальному гелі; 2-га — застосування ЕТ; 3-тя — введення РИФ; 4-та — застосування ІЗН; 5-та — введення ПР; 6-та — контроль (внутрішньошлункове введення 1 % крохмального гелю). Вводили ПТЛЗ у дозах, що застосовують у клініці для короткотермінової комбінованої терапії туберкульозу [5] з урахуванням коефіцієнта видової чутливості [6]: ЕТ — 155 мг/кг, РИФ — 74,4 мг/кг, ІЗН — 62 мг/кг, ПР — 217 мг/кг протягом 60 днів.

Через 60 днів повторних введень (період сперматогенезу з урахуванням терміну дозрівання сперматозоїдів у епідидимісі) щурів усіх груп парували з інтактними самицями (у співвідношенні самець : самиця — 1 : 2) протягом 14 днів (приблизно 2–3 естральних цикли). Тим же часом щурам-самцям продовжували застосовувати досліджувані препарати. Вплив препаратів на запліднювальну здатність щурів-самців визначали за величиною індексу, що виражається співвідношенням:

$$\frac{\text{Кількість вагітних самиць}}{\text{Кількість самиць, парованих із самцями}} \cdot 100.$$

Після закінчення терміну парування та через 24 год після останнього введення протитуберку-

льозних засобів самців під легким ефірним наркозом піддавали евтаназії дислокацією шийних хребців. Після цього виділяли епідидиміси для підрахунку кількості сперматозоїдів у камері Горяєва та сім'яники для оцінки рівня експресії ізоформ цитохрому Р-450 методом зворотнотранскриптазної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Зразки сім'яників (50 мг) швидко заморожували в рідкому азоті та зберігали при -80 °С до виділення мРНК. Екстракцію сумарної мРНК проводили з використанням TRI-Reagent (Sigma, США). Синтез кДНК виконували із застосуванням реактивів і протоколу фірми "Fermentas" (Німеччина). Склад реакційної суміші для ПЛР, праймери, специфічні для ПЛР, ампліфікації генів CYP2E1 (форвард 5'-CTTCGGGCCAGTGTTCAC-3' та реверс 5'-CCCATATCTCAGAGTTGTGC-3'); CYP3A2 — ортолог CYP3A4 (форвард 5'-TACTACAAGGGCTTAGGGAG-3' та реверс 5'-CTTGCCTGTCTCCGCCTCTT-3'); CYP2C23 — ортолог CYP2C19 і CYP2C9 (форвард 5'-GATGCTGTCTTCCGTCATGC-3' та реверс 5'-GTAATAGGCTTGATGTCAAG-3'), а також протоколи ампліфікації були такими ж, як у попередній роботі [4]. Для внутрішнього контролю проводили ПЛР із праймерами β-актину, що має постійний рівень експресії у різних тканинах ("housekeeping gene"): форвард 5'-GCTCGTCGTCGACAACGGCTC-3' та реверс 5'-CAAACATGATCTGGGTCATCTTCT-3'. Усі праймери були синтезовані компанією "Metabion" (Німеччина). Для ампліфікації використовували термоциклер MyCycler (BioRaD, США). Електрофорез продуктів ПЛР (CYP2E1 — 744 п. н., CYP2C23 — 252 п. н., CYP3A2 — 349 п. н. і β-актин — 353 п. н.) проводили у 2 % агарозному гелі. Гелі забарвлювали розчином бромового етидію, візуалізували в УФ-світлі, фотографували за допомогою системи GelDoc (BioRaD, США), аналізували в системі Quantity One BioRad System (США) та виражали в умовних одиницях (відношення вмісту мРНК ізоензимів цитохрому Р-450 до вмісту мРНК β-актину).

Дані подавали як середнє значення ± похибка середнього (M±m). Статистичний аналіз результатів експерименту проводили з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $p<0,05$. Для оцінки взаємозв'язку між дослідженими показниками застосовували коефіцієнт кореляції Пірсона.

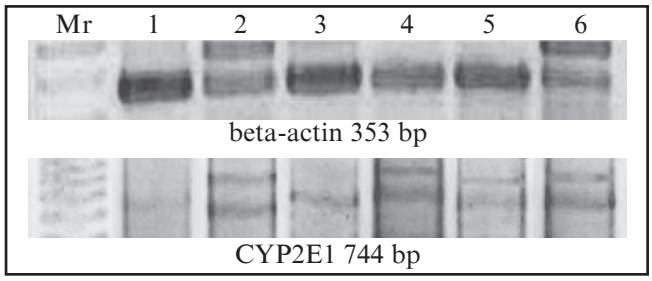
Результати дослідження та їх обговорення

Інформація про ензими, які беруть участь в екстрапечінковому метаболізмі ксенобіотиків, є вкрай важливою для визначення потенційних токсичних ефектів на органи мішені. Найзначніший внесок у метаболізм лікарських засобів належить ізоформам CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C28, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 [7]. Сьогодні дані щодо їхньої участі у механізмах розвитку патологій чоловічих репродуктивних органів, викликаних експозицією ксенобіотиків, є фрагментарними [8].

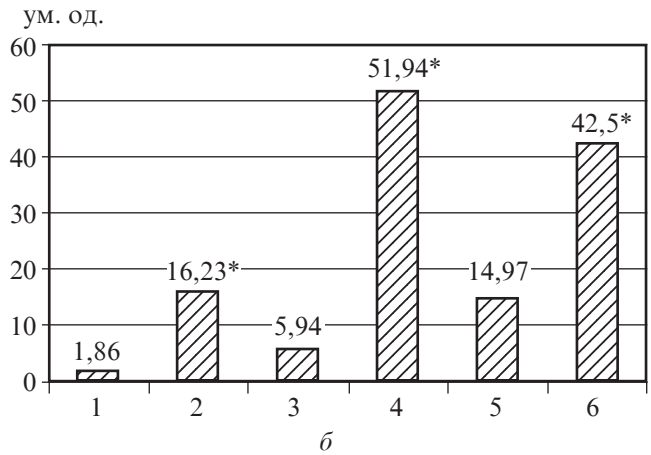
Нами досліджено вплив ПТЛЗ, за умов їх сумісного й окремого введення, на рівень експресії мРНК трьох ізоформ цитохрому Р-450 (CYP2E1, CYP2C23, CYP3A2) у сім'яниках щурів.

Значного зростання експресії мРНК CYP2E1 у гонадах тварин після отримання РИФ і ПР не виявлено (рис. 1). Тим же часом спостерігалося значне підвищення експресії мРНК CYP2E1 після застосування ІЗН (у 28 разів), ЕТ (у 8,5 рази) та комбінації ПТЛЗ (у 19 разів). За сумісного введення ПТЛЗ не зазначено адитивного ефекту щодо рівня експресії CYP2E1, що, можливо, пояснюється конкурентними антагоністичними взаємовідносинами застосованих одночасно індукторів даної ізоформи — ЕТ та ІЗН.

Виявлено підвищення експресії CYP2C23 у сім'яниках щурів, що отримували ЕТ (у 2,2 разу), РИФ (в 1,8 разу) та ПР (в 1,9 разу), а у щурів, яким вводили ІЗН даний показник практично не відрізнявся від контролю (рис. 2). За умов застосування комбінації ПТЛЗ рівень експресії CYP2C23 перевищував контроль більше ніж удвічі.

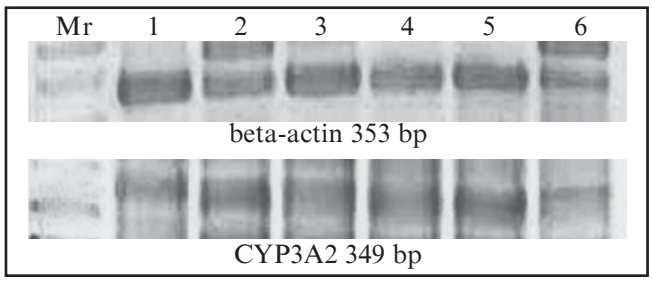


а

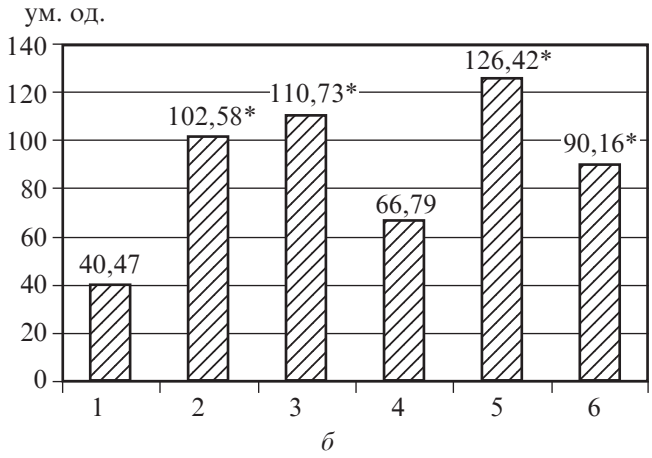


б

Рис. 1. Електрофореграма продукту ПЛР гена *CYP2E1* у сім'яниках *(а);* відносний рівень експресії ізоформи CYP2E1 — інтенсивність піка β-актину взято за 100 % *(б)*. На рис. 1–3: Mr — ДНК-маркер; 1 — контроль; 2 — ЕТ; 3 — РИФ; 4 — ІЗН; 5 — ПР; 6 — ПТЛЗ; * — $p<0,05$ порівняно з контролем.

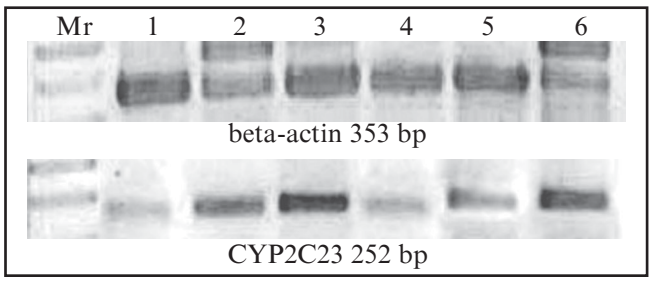


а

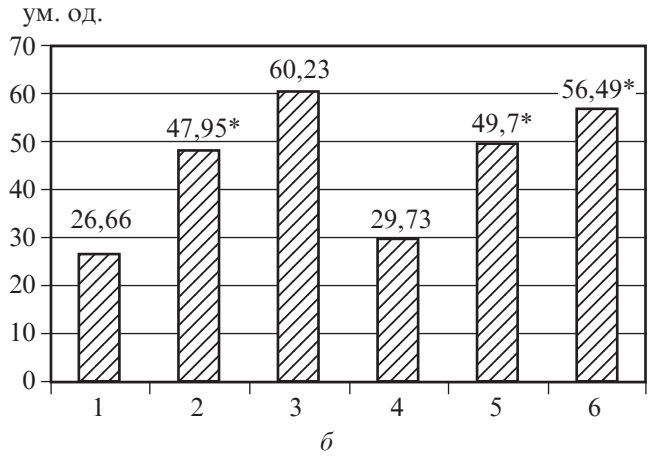


б

Рис. 2. Електрофореграма продукту ПЛР гена *CYP3A2* у сім'яниках *(а);* відносний рівень експресії ізоформи CYP3A2 — інтенсивність піка β-актину взято за 100 % *(б)*



а



б

Рис. 3. Електрофореграма продукту ПЛР гена *CYP2C23* у сім'яниках *(а);* відносний рівень експресії ізоформи CYP2C23 — інтенсивність піка β-актину взято за 100 % *(б)*

Результати дослідження експресії мРНК ізоформи CYP3A2 у сім'яниках щурів, що отримували протягом періоду сперматогенезу ПТЛЗ у режимі окремого та сумісного введення, подані на рис. 3. Вони свідчать про зростання експресії даної ізоформи більше ніж удвічі порівняно з контролем у гонадах усіх піддослідних тварин, окрім тих, що отримували ІЗН.

Таким чином, з високою долею впевненості можна стверджувати, що ПТЛЗ І ряду чинили модулюючий вплив на експресію генів цитохромів Р-450 (CYP2E1, CYP2C23, CYP3A2) у сім'яниках щурів.

У ході спостереження за самцями щурів, яким щодня протягом періоду сперматогенезу вводили окремо або сумісно ПТЛЗ, не виявлено будь-яких відхилень у статевій поведінці тварин. Однак підрахунок кількості інтактних самиць, які завагітніли після парування з самцями дослідних груп, виявив значне зниження фертильності самців, які отримували комбінацію ПТЛЗ (табл. 1). З 12 парованих самиць завагітніла лише одна, тимчасом як у контролі індекс запліднювальної здатності становив 92 %. При оцінці індексу запліднювальної здатності тварин, яким вводили ПТЛЗ окремо, виявлено, що усі чотири застосованих препарати певною мірою знижували даний показник, але найбільше — безперечно, ІЗН (індекс — 66,67 %) та ЕТ (індекс — 33,33 %).

Дані щодо запліднювальної здатності узгоджувались із результатами мікроскопічного дослідження епідидимальної суспензії, які показали, що за умов сумісного введення ПТЛЗ відбувалося зниження продукції статевих клітин сім'яниками на 68 % порівняно з тваринами контрольної групи (див. табл. 1). Даний ефект, оче-

Таблиця 1

Індекс кількості сперматозоїдів і запліднювальна здатність щурів-самців за умов сумісного й окремого введення протитуберкульозних лікарських засобів

Група самців	Кількість сперматозоїдів, млн/мл	Кількість парованих самиць	Кількість вагітних самиць	Індекс запліднювальної здатності
Контроль (крохмальний гель)	47,07± ±5,29	12	11	91,66
ЕТ, 150 мг/кг	15,58± ±2,34*	12	4	33,33
РИФ, 74 мг/кг	37,75± ±4,60	12	10	83,33
ІЗН, 62 мг/кг	32,31± ±3,44*	12	8	66,67
ПР, 217 мг/кг	34,08± ±6,03	12	10	83,33
Сумісне введення ПТЛЗ	15,21± 1,83*	12	1	8,33

Примітка. * — $p<0,05$ порівняно з контролем.

видно, може бути пов'язаний з ЕТ та ІЗН, оскільки за умов окремого введення ПТЛЗ саме після застосування цих препаратів спостерігалося зниження кількості сперматозоїдів відповідно у 2,9 та 1,5 рази порівняно з контролем (див. табл. 1). Привертає увагу той факт, що саме за умов введення даних препаратів відзначалося найбільше зростання експресії мРНК CYP2E1 у сім'яниках щурів (див. табл. 1). Результати попарного кореляційного аналізу показали наявність негативної кореляції між кількістю сперматозоїдів і рівнем експресії гена *CYP2E1* у гонадах щурів, які отримували усі чотири ПТЛЗ (r=-0,87) або ЕТ (r=-0,92) та ІЗН (r=-0,98).

Однак ми припускаємо, що модуляція експресії генів *CYP2C23* та *CYP3A2* у сім'яниках піддослідних щурів також могла позначитися на перебігу процесів сперматогенезу та, у кінцевому результаті, на кількості сперматозоїдів. Зокрема, іншими авторами було доведено зв'язок між поліморфізмом генів *CYP2C9* та *CYP2C19* у чоловіків і розвитком безплідності внаслідок експозиції 4-трет-октилфенолу [9]. Інтерес становлять дані щодо ключової ролі ізоформи CYP3A1 у порушеннях сперматогенезу у щурів при застосуванні ефіру 2,2′,4,4′-тетрабромодифенілу [10]. За умов введення ЕТ і чотирьох ПТЛЗ нами було показано наявність високої кореляції між відносним вмістом мРНК CYP3A2 у сім'яниках і кількістю сперматозоїдів у епідидимальній суспензії (r=-0,71 та r=-0,93 відповідно) та слабкої кореляції між відносним вмістом мРНК CYP2C23 і кількістю сперматозоїдів (r=-0,53 та r= =-0,36 відповідно).

Проведений кореляційний аналіз дозволяє припустити, що в основі тестикулярної токсичності як ПТЛЗ, так і інших ксенобіотиків, які метаболізують у системі цитохрому Р-450, можуть лежати процеси, пов'язані зі змінами експресії генів певних ізоформ безпосередньо в сім'яниках. Незважаючи на те, що дія подібних токсикантів може бути спрямованою на різні структури чоловічих репродуктивних органів, завершальна відповідь, як правило, є неспецифічною, оскільки ушкодження одного з типів клітин тягне за собою каскад подій, які призводять до структурних змін і дисфункції інших частин системи [1]. Особливу увагу слід приділити CYP2E1 та CYP3A, оскільки залежний від цих ізозимів метаболізм ксенобіотиків безпосередньо у чоловічих репродуктивних шляхах може спричинювати утворення токсичних інтермедіатів, здатних взаємодіяти з життєво важливими структурами клітин, і гіперпродукцію активних форм кисню з подальшим розвитком оксидативного стресу, порушенням процесів сперматогенезу та розвитком субфертильності.

Висновки

Отже, ПТЛЗ І ряду за умов сумісного й окремого введення щурам в еквітерапевтичних дозах впливають на експресію генів цитохромів Р-450 — CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках. Модуляція експресії мРНК та, можливо, зміни активності CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у гонадах можуть бути залучені до патогенетичних механізмів розвитку чоловічої субфертильності. Серед чотирьох протитуберкульозних засобів, що застосовуються сумісно при лікуванні туберкульозу, найбільшу тестикулярну токсичність виявляють ІЗН та ЕТ.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати спонукають до подальших досліджень, оскільки відомо, що зростання експресії мРНК не завжди відбиває індукцію цитохромів Р-450 на рівні білка або активності. Для остаточних висновків щодо ролі ізозимів цитохрому Р-450 у патогенезі чоловічої безплідності необхідно провести комплексну оцінку показників, що характеризують стан репродуктивної функції самців лабораторних тварин в залежності від ступеня активації певних ізоформ у гонадах.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bonde J. P.* Occupational causes of male infertility / J. P. Bonde // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 234–239.

2. *Miller W.* The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders / W. Miller, R. Auchus // Endocrine Reviews. – 2011. – Vol. 32, N 1. – P. 81–151.

3. *Pavek P.* Xenobiotic-induced transcriptional regulation of xenobiotic metabolizing enzymes of the cytochrome P450 superfamily in human extrahepatic tissues / P. Pavek, Z. Dvorak // Curr. Drug Metab. – 2008. – Vol. 9, N 2. – P. 129–143.

4. *Вплив* комбінації протитуберкульозних засобів на рівень експресії мРНК ізоформ цитохрому Р-450 у сім'яниках щурів та стан їх сперматогенного епітелію / Г. М. Шаяхметова, Л. Б. Бондаренко, А. В. Матвієнко, В. М. Коваленко // Одеський медичний журнал. – 2012. – № 4. – С. 11–14.

5. *Jochi J. M.* Tuberculosis chemotherapy in the 21st century: Back to the basics / J. M. Jochi // Lung India. – 2011. – Vol. 28, N 3. – P. 193–200.

6. *Food* and Drug Administration [Electronic resource] // Guidance for Industry and Reviewers Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers US. Of Department of Health and Human Services, FDA, CDER and CBER. – Access mode : http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02d-0492-gdl0001-vol1.pdf

7. *Zanger U. M.* Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation / U. M. Zanger, M. Schwab // Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 138, N 1. – P. 103–141.

8. *Шаяхметова Г. М.* Роль ізоформ цитохрому Р-450 у механізмах токсичної дії ксенобіотиків на чоловічу репродуктивну функцію / Г. М. Шаяхметова // Современные проблемы токсикологии. – 2012. – № 2. – С. 28–35.

9. *Interactions* between Urinary 4-tetr-Octylphenol Levels and Metabolism Enzyme Gene Variants on Idiopathic Male Infertility / Y. Qin, M. Chen, W. Wu [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P. e59398.

10. *Cytochrome* P450 3A1 Mediates 2,2′,4,4′-Tetrabromodiphenyl Ether-Induced Reduction of Spermatogenesis in Adult Rats / Z. Zhang, X. Zhang, Z. Sun [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (6). – P. e66301.

УДК 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3
Г. М. Шаяхметова

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ Р-450 У СІМ'ЯНИКАХ І ФЕРТИЛЬНІСТЮ ЩУРІВ ЗА УМОВ ОКРЕМОГО ТА СУМІСНОГО ВВЕДЕННЯ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЗАСОБІВ

У реальних умовах організм піддається впливу значної кількості хімічних речовин. Визначення механізмів їхньої взаємодії з чоловічою репродуктивною системою є дуже важливим. Метою дослідження було порівняти вплив протитуберкульозних засобів (ПТЛЗ) — етамбутолу (ЕТ), рифампіцину, ізоніазиду (ІЗН) та піразинаміду, за умов їх окремого та сумісного введення щурам в еквітерапевтичних дозах, на експресію мРНК CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках, а також визначити кореляцію між даним показником й кількістю сперматозоїдів. При окремому введенні усі чотири ПТЛЗ знижували індекс запліднювальної здатності щурів-самців, але найбільше — ІЗН (на 24 %) та ЕТ (на 59 %). За умов сумісного застосування препаратів фертильність самців знижувалася на 84 % порівняно з контролем. Показано негативну кореляцію між кількістю сперматозоїдів у хвостовій частині епідидимісу та рівнем експресії ізоформ цитохрому Р-450 у сім'яниках: за умов введення чотирьох ПТЛЗ — CYP2E1, CYP3A2, CYP2C23; за умов введення ЕТ — CYP2E1, CYP3A2 та ІЗН — CYP2E1. Модуляція експресії мРНК та, можливо, зміни активності CYP2E1, CYP3A2 та CYP2C23 у сім'яниках, можуть бути залучені до патогенетичних механізмів розвитку чоловічої субфертильності.

Ключові слова: експресія мРНК, цитохром Р-450, сім'яники, фертильність щурів, протитуберкульозні засоби.

UDC 615.9:616.36-099:576.2.24:577.161.3
G. M. Shayakhmetova

CONNECTION BETWEEN CYTOCHROME P-450 mRNA ISOFORMS EXPRESSION IN TESTIS AND RAT'S FERTILITY ANDER CONDITION OF COMBINED AND SEPARATE ADMINISTRATION OF ANTITUBERCULOSIS DRUGS

Under real conditions great number of chemical agents act on organism simultaneously. Detection of their combined action on males' reproductive system is of special importance. Aim of our study was to compare action of antitubercular drugs (ATD) — ethambutol (ET), rifampicin (R), izoniazid (IZN) and pyrazinamid under their combined and separate administration in equitherapeutic doses on CYP2E1, CYP3A2 and CYP2C23 mRNA expression in rats' testis, as well as to determine correlation between this parameters and sperm number. It was detected the fertility index decrease under separate administration of all ATD, but the most of all — with IZN (by 24%) and ET (by 59%). Following ATD co-administration the male fertility decreased by 84% as compared with control. It have been shown the negative correlation between cauda epididymal sperm number and CYP isoforms mRNA expression level: CYP2E1, CYP3A2, CYP2C23 with ATD co-administration; CYP2E1, CYP3A2 with ET and CYP2E1 with IZN. Modulation of CYP2E1, CYP3A2 and CYP2C23 mRNA expression and, probably, their activity could be involved into pathogenetic mechanisms of male subfertility development.

Key words: RNA-expression, cytochrome P-450, testis, rat's fertility, antituberculosis drugs.

УДК 612.73:611.664

А. П. Литвиненко,
О. А. Шепель, *канд. біол. наук,*
О. М. Калейнікова, *канд. біол. наук*

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ

Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, Київ

Традиційний метод перфузії органа є популярним методом дослідження скоротливості міометрія *in vitro*, який може забезпечувати розшифрування механізмів токолітичних чи утеротонічних ефектів [1]. Відомо, що ритмогенні зони розташовані як в оваріальному, так і в цервікальному відділах міометрія [2], проте особливості їх скоротливості потребують подальшого вивчення.

Мексидол (3-окси-6-метил-2-етилпіридин сукцинат) належить до ліків з полікомпонентним спектром фармакологічних ефектів і мультифакторним механізмом дії. Препарат характеризується антиоксидантними і мембранотропними властивостями: інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів, підвищує активність антиоксидантних ферментів, активує енергетичний обмін клітини, покращує функціональну активність мітохондрій та ін. [3]. Мексидол широко застосовують у різних галузях медицини, однак сьогодні не вивчено вплив Мексидолу на функціональний стан органів репродуктивної системи.

Мета роботи — дослідити з використанням фазно-графічного аналізу вплив препарату «Мексидол» на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на самках мишей лінії СВА (8 тиж., 16–18 г) з дотриманням усіх вимог щодо роботи з лабораторними тваринами (Міжнародна конвенція, Страсбург, 1986).

Досліджували чотири групи тварин:

1-ша — контроль (п'ятикратне введення фізіологічного розчину за схемою експерименту, наведеною у 3-й групі);