

**ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЕКСПРЕСІЄЮ мРНК ІЗОФОРМ ЦИТОХРОМУ P-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 P-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 P-450, сім'яники, фертильність щурів, протитуберкульозні засоби.

**CONNECTION BETWEEN CYTOCHROME P-450 mRNA ISOFORMS EXPRESSION IN TESTIS AND RAT'S FERTILITY UNDER 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), isoniazid (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 ме-

ханізмом 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 за 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:

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

2-га — Мексидол (п'ятикратне внутрішньоочеревинне введення Мексидолу (100 мг/кг) за схемою експерименту);

3-тя — експериментальне імунне ушкодження яєчника (ЕІУЯ) (п'ятикратна імунізація білком алогенних яєчників — гомогенат яєчників білих безпородних мишей): перша ін'єкція підшкірно (2 мг білка на мишу масою 20 г) у повному ад'юванті Фрейнда (Sigma, США), друга — через 7 діб внутрішньовенно (0,5 мг), наступні — через дві доби на третю (0,75 мг; 1,0 мг; 1,4 мг), днем завершення імунізації вважали 7-му добу після останнього введення антигену; 4-та — Мексидол за умов ЕІУЯ (препарат вводили за годину до імунізації антигеном).

Відпрепаровану матку поміщали в 4 °С розчин Кребса такого складу (ммоль/л): NaCl — 120; KCl — 5,9; NaHCO<sub>3</sub> — 15,5; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> — 1,2; MgCl<sub>2</sub> — 1,2; CaCl<sub>2</sub> — 2; глюкоза — 11,5 (Sigma, США). Смужки міометрії цервікального відділу матки витримували в розчині Кребса (60–90 хв), переносили до експериментальної камери і перфузували протягом 30 хв для врівноваження скорочень. Ізометричну силу скорочень вимірювали механо-електричним перетворювачем (FT 106). Візуальний контроль досліджуваних параметрів здійснювали за допомогою осцилографа С1-83. Рівномірну перфузію розчину виконували перистальтичним насосом НП-1М.

Для характеристики фазних скорочень досліджували такі параметри скоротливості: амплітуда скорочень (мН), частота скорочень (кількість за секунду), час між максимальною активацією (CVmax) і дезактивацією (RVmax) скорочень (тривалість активного стану, Т, с), тривалість скорочення при 50 % амплітуді (W50, с), швидкість скорочення і розслаблення (мН/с), індекс скоротливості (IC) як добуток Fmax на CVmax/RVmax, мН [1].

Результати експериментів статистично обробляли програмою GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA). Перевірку даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова — Смирнова та порівнювали середні за t-критерієм Стьюдента.

#### Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що введення Мексидолу (2-га група) викликало збільшення амплітуди до (2,20±0,24) мН (p<0,05; n=8) при (1,30±0,25) мН у контролі; IC — до (3,40±0,51) мН (p<0,05; n=8) при (2,35±0,31) мН у контролі; Т до (11,62±0,82) с (p<0,05, n=8) при (9,62±0,74) с у контролі, тимчасом як частота скорочень, швидкість скорочення і розслаблення та W50 вірогідно не змінювалися.

Введення Мексидолу тваринам з ЕІУЯ (4-та група) призвело до збільшення амплітуди скорочень до (3,80±0,43) мН (p<0,05; n=8) при (2,90±0,35) мН у контролі; IC — до (4,80±0,31) мН (p<0,05; n=8) при (4,06±0,24) мН у контролі; Т до (14,51±0,78) с (p<0,05; n=8) при (11,84±0,86) с, тимчасом як частота скорочень (W50), швидкість скорочення і розслаблення вірогідно не змінювалися (рис. 1).

Відомо, що для клітин міометрія характерні два типи потенціалів дії: тип плато і тип спайку. Обидва типи потенціалів дії викликаються внутрішньоклітинним Ca<sup>2+</sup> транзєнтом, і скорочення, яке передбачає синхронну активацію клітин у межах смужки, найбільш ймовірно, здійснюється за рахунок електричного зчеплення через щільні контакти. Вважають, що тривалий потенціал дії в міометрії людини є властивістю клітинної мережі [4]. Сьогодні ще не створено детальної математичної моделі скорочення «пучка» міометрія людини,

хоча модель поодинокі клітини, яка відтворює потенціалокеровані Ca<sup>2+</sup> транзєнти є ідентичною до тих, що спостерігаються в експериментах на смужках міометрія [5].

Раніше вивчали IC за умов зміни функціонального стану мітохондрій [6] і в умовах ЕІУЯ [7]. Наші результати підтверджують дані щодо впливу ЕІУЯ на міометрій та розширюють їх відомостями про ефекти Мексидолу на цервікальний відділ матки. Вперше показано, що введення Мексидолу викликало зростання амплітуди на 74 %, IC на 45 %, Т на 18 % порівняно з відповідними показниками у контрольних тварин. За умов ЕІУЯ у цервікальному відділі матки Мексидол спричинив підвищення амплітуди на 36 %, IC на 18 %, Т на 19 %.

Нещодавно у дослідах *in vitro* встановлено, що Мексидол пригнічує розвиток глутаматіндукованої нейротоксичності, аскорбатзалежного (неферментативного) і НАДФН2-залежного (ферментативного) залізоіндукованого перекисного окиснення ліпідів, у високих концентраціях має здатність зв'язувати супероксидний аніон-радикал, значно підвищує активність Se-залежної глутатіонпероксидази, знижує активність індукуючої NO-синтази і не впливає на активність глутатіон-SH-трансферази, каталази і нейрональної NO-синтази [8].

Нами отримані результати про те, що введення Мексидолу змінює параметри скоротливості матки як за фізіологічних умов, так і при експериментальному ушкодженні яєчника. Для з'ясування можливих механізмів дії цього препарату на міометрій матки необхідні подальші дослідження.

Отже, п'ятикратне введення Мексидолу змінює параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у ми-

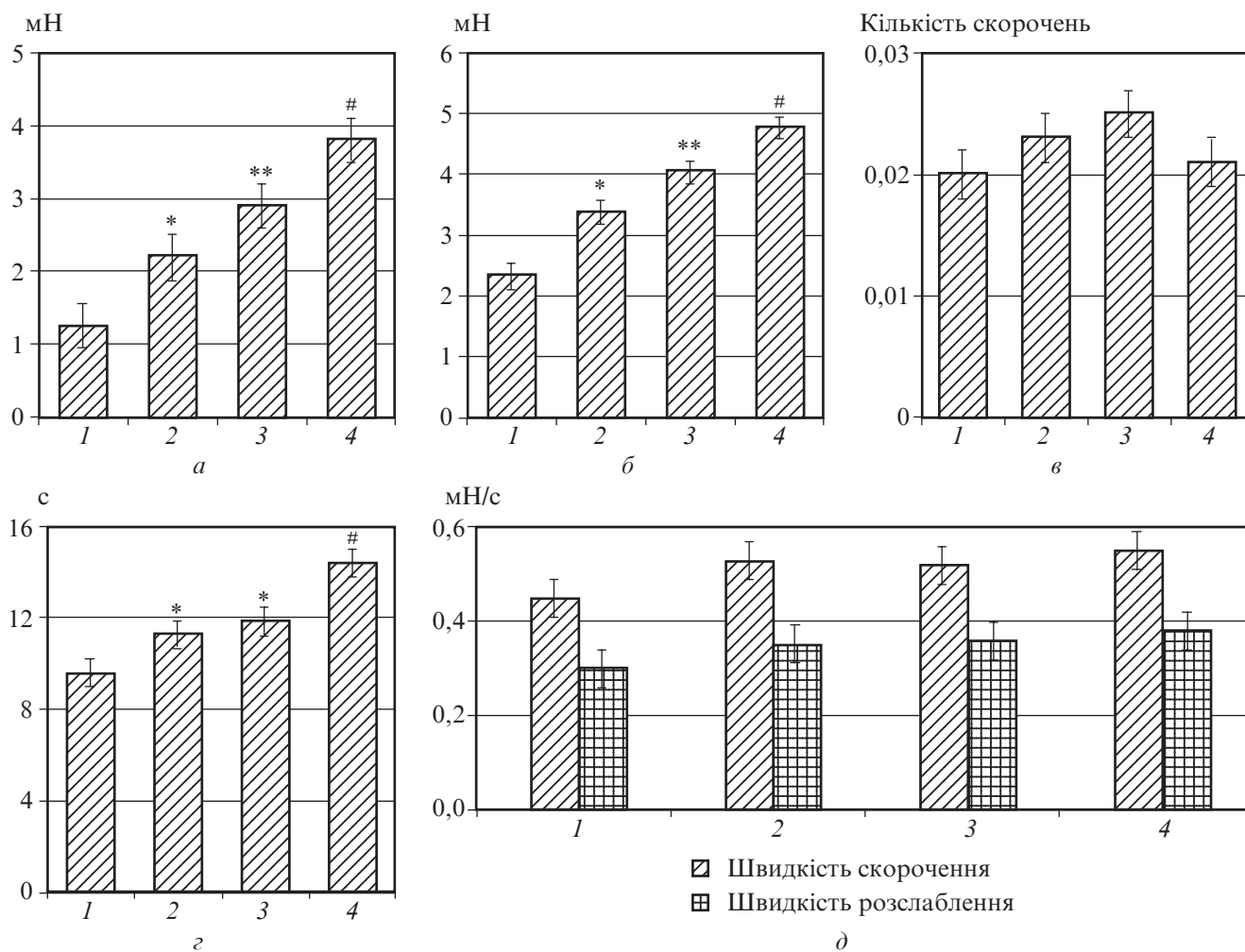


Рис. 1. Вплив препарату «Мексидол» на параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у мишей: а — амплітуда; б — індекс скоротливості; в — частота скорочень; г — тривалість активного стану; д — швидкість скорочення та розслаблення. Групи тварин: 1 — контроль; 2 — Мексидол; 3 — експериментальне імунне ушкодження яєчника; 4 — Мексидол за умов експериментального імунного ушкодження яєчника; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$  — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо таких показників у контрольних тварин; # —  $p < 0,05$  — вірогідність відмінностей величин середніх груп даних щодо таких показників у тварин за умов експериментального імунного ушкодження яєчника

шей, а саме: зростання амплітуди на 74 %, ІС на 45 %, Т на 18 % порівняно з контрольними тваринами; за умов експериментального ушкодження яєчника — зростання амплітуди на 36 %, ІС на 18 %, Т на 19 %.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Phase-plot analysis of the oxytocin effect on human myometrial contractility / J. E. Gullam, A. M. Blanks, S. Thornton, A. Shmygol // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2009. – Vol. 144, Suppl. 1. – P. 20–24.
2. Казарян К. В. Взаимосвязь электрических активностей разных областей миометрия у крыс / К. В. Казарян,

- Н. Г. Унянян // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2013. – Т. 99, № 10. – С. 1191–1199.
3. Воронина Т. В. Мексидол: спектр фармакологических эффектов / Т. В. Воронина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 12. – С. 86–90.
4. Characterization of the tissue-level  $Ca^{2+}$  signals in spontaneously contracting human myometrium / G. Bru-Mercier, J. E. Gullam, S. Thornton [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2012. – Vol. 16, N 12. – P. 2990–3000.
5. Mathematical model of excitation-contraction in a uterine smooth muscle cell / L. Bursztyn, O. Eytan, A. J. Jaffa [et al.] // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2007. – Vol. 292 (5). – P. 1816–1829.

6. Скоротлива активність міометрія миші в умовах зміни функціонального стану мітохондрій / О. М. Калейнікова, Т. В. Блашків, О. Р. Янчій, Т. Ю. Вознесенська // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 1. – С. 186–188.
7. Функціонування органів репродуктивної системи в умовах експериментального імунного ушкодження яєчника у мишей / Т. Ю. Вознесенська, О. М. Калейнікова, Т. В. Блашків [та ін.] // Вісник проблем біології та медицини. – 2013. – Вип. 2 (100). – С. 125–128.
8. Щулькин А. В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов in vitro / А. В. Щулькин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.

УДК 612.73:611.664

А. П. Литвиненко, О. А. Шепель, О. М. Калейнікова  
ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ «МЕКСИДОЛ» НА СКОРОТЛИВІСТЬ МІОМЕТРІЯ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ВІДДІЛУ МАТКИ У МИШЕЙ

З використанням фазно-графічного аналізу досліджено вплив Мексидолу на скоротливість міометрія цервікального відділу матки у мишей. Встановлено, що п'ятикратне введення Мексидолу змінює параметри скоротливості міометрія цервікального відділу матки у мишей, а саме: зростання амплітуди скорочень на 74 %, індексу скоротливості на 45 %, тривалості активного стану на 18 % порівняно з контрольними тваринами; за умов експериментального ушкодження яєчника — зростання амплітуди скорочень на 36 %, індексу скоротливості на 18 %, тривалості активного стану на 19 %.

**Ключові слова:** Мексидол, цервікальний відділ матки, фазно-графічний аналіз.

UDC 612.73:611.664

А. P. Lytvynenko, O. A. Shepel, O. M. Kaleinikova  
“MEXIDOL” EFFECTS ON MYOMETRIUM CONTRACTILITY IN MICE UTERUS CERVICAL PARTS

It has been studied the influence of Mexidol on myometrium contractility in uterus cervical parts (CV) with phase-graphic analysis in mice. It has been shown that the introduction of Mexidol (100 mg/ml) increased in amplitude by 74%, the contractility index (IC) by 45%, the duration of the active state (T) by 18% in CV as compared with control values. Under the conditions of experimental ovarian failure Mexidol increase amplitude by 31%, IC by 18%, T by 19%.

**Key words:** Mexidol, cervical parts of uterus, phase-graphic analysis.

УДК 616.314.17-008.1-074:577.1

А. П. Левицький, *д-р біол. наук, проф.*,  
О. А. Макаренко, *д-р біол. наук*,  
І. О. Селіванська, *канд. техн. наук*,  
В. І. Карий, *канд. мед. наук*,  
М. В. Кара, *канд. мед. наук*,  
Л. М. Хромагіна, *канд. біол. наук*,  
О. Е. Кнава,  
С. В. Гончарук, *канд. мед. наук*

## ПОРІВНЯЛЬНА ОСТЕОСТИМУЛЮВАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ВІО-OSS І ОВО-ГАП-2

*ДУ «Інститут стоматології НАМН України», Одеса*

Препарат Bio-oss, виробництва швейцарської фірми “Geistlich”, є гідроксіапатитом (ГАП), який отримують за спеціальною технологією із кісток великої рогатої худоби (ВРХ) [1]. Він здійснює остеопластичну, остеокондуктивну і остеостимулювальну дію, що забезпечило його широке застосування в ортопедії і, зокрема, в ортопедичній стоматології [2–4].

Однак недоліком цього препарату є те, що його виробляють із кісток ВРХ, тому це може бути небезпечним для здоров'я людини, враховуючи можливість пріонної хвороби [5]. Крім того, кристали ГАП із кісток ВРХ мають значно більші розміри, ніж такі ж кристали з кісток людини [6; 7].

Зважаючи на те, що вартість препарату Bio-oss надзвичайно висока, робляться численні

спроби знайти йому більш дешевого замітника [8].

Нами також було запропоновано остеопластичний препарат Ово-ГАП-2, який складається з ГАП, отриманого з кісток свиней, і препарату Лізомукоїд [9].

Особливістю Лізомукоїду є те, що він містить велику кількість біологічно активних речовин з яєчного білка, включаючи лізоцим, інгібітор протеаз овомукоїд, вітаміни, амінокислоти, мікроелементи і має не тільки антимікробну, але й трофічну дію, стимулюючи процеси регенерації [9]. До речі, антимікробна функція Лізомукоїду суттєво підвищується за рахунок катіонактивного детергенту цетавлону (цетриміду), а трофічна — за рахунок желатину, який використовується для біосинтезу кісткового колагену.

**Метою** даної роботи стало проведення порівняльного дослідження остеостимулювальної дії запропонованого нами препарату Ово-ГАП-2 і відомого препарату Bio-oss.

### Матеріали та методи дослідження

Досліди було проведено на 56 білих щурах лінії Вістар (самиці, 12 міс., середня жива маса  $(335 \pm 14)$  г), яких було поділено на 4 групи:

1-ша група — норма (інтактні щури), 8 голів;

2-га — з експериментальним дефектом альвеолярного відростка нижньої щелепи, без лікування, 16 голів;

3-тя — з дефектом кістки, який заповнили 25 мг суспензії препарату Bio-oss (400 мг Bio-oss + 0,5 мл 0,9 % розчину NaCl), 16 голів;